



**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 : <b>C07C 311/00</b>		<b>A2</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/10968</b>
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	2. März 2000 (02.03.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP99/05683</b>		D-42113 Wuppertal (DE). ROCK, Michael-Harold [GB/DK]; Risbjergvej 28, DK-2650 Hvidovre (DK). HORVATH, Ervin [DE/DE]; Theodor-Storm-Strasse 4, D-51373 Leverkusen (DE). FRIEDL, Arno [DE/DE]; Im Hilgersfeld 53, D-51427 Bergisch Gladbach (DE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 6. August 1999 (06.08.99)			
(30) Prioritätsdaten: 198 37 627.8 19. August 1998 (19.08.98) DE		(74) Gemeinsamer Vertreter: <b>BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</b>	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</b>		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>MITTENDORF, Joachim [DE/DE]; Wildsteig 30a, D-42113 Wuppertal (DE). DRESSEL, Jürgen [DE/DE]; Tuchstrasse 48, D-42477 Radevormwald (DE). MATZKE, Michael [DE/DE]; Am Jagdhaus 112, D-42113 Wuppertal (DE). KELDENICH, Jörg [DE/DE]; Damaschkeweg 49, D-42113 Wuppertal (DE). MAULER, Frank [DE/DE]; Stargardstrasse 8, D-51491 Overath (DE). DE VRY, Jean-Marie, Victor [BE/DE]; Adelenhof 36, D-51503 Rösrath (DE). FRANZ, Jürgen [DE/DE]; Meesmannstrasse 18, D-58456 Witten (DE). SPREYER, Peter [DE/DE]; Stoffeler Broich 5, D-40225 Düsseldorf (DE). VÖHRINGER, Verena [DE/DE]; Am Hochsitz 17, D-42113 Wuppertal (DE). SCHUMACHER, Joachim [DE/DE]; Fliederstrasse 5,</b>		<b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(54) Title: <b>NOVEL ARYL SULPHONAMIDE AMINO ACID ESTERS AND ANALOGUES</b>			
(54) Bezeichnung: <b>NEUE AMINOSÄUREESTER VON ARYLSULFONAMIDEN UND ANALOGA</b>			
(57) Abstract <p>The present invention relates to novel aryl sulphonamide amino acid esters and analogues, methods for the production and use thereof in the prophylaxis and treatment of neurodegenerative diseases, especially in the treatment of apoplexia cerebri, craniocerebral trauma, pain and spasticity.</p>			
(57) Zusammenfassung <p>Die vorliegende Erfindung betrifft neue Aminosäureester von Arylsulfonamiden und Analoga, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Prophylaxe und Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung von Apoplexia Cerebri, Schädel-Hirn-Trauma, Schmerz und Spastizität.</p>			

21052  
#22

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

### Neue Aminosäureester von Arylsulfonamiden und Analoga

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Aminosäureester von Arylsulfonamiden und Analoga, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Prophylaxe und Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung von Apoplexia Cerebri, Schädel-Hirn-Trauma, Schmerz und Spastizität.

$\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) und in geringem Maße auch  $\Delta^8$ -THC sind die biologisch aktiven Bestandteile in Extrakten der Pflanze Cannabis sativa (Marihuana, Haschisch) und sind verantwortlich für die Effekte auf das menschliche Zentrale Nervensystem (ZNS). Potentielle historische und kontemporäre therapeutische Anwendungen von Cannabis-Präparaten umfassen u.a. Analgesie, Emesis, Anorexie, Glaukom und Bewegungsstörungen.

Bislang wurden zwei Subtypen von Cannabinoid-Rezeptoren und eine Spleiß-Variante identifiziert. Der CB1-Rezeptor (Nature 1990, 346, 561) und eine Spleiß-Variante CB1a (J. Biol. Chem. 1995, 270, 3726) sind überwiegend im Zentralen Nervensystem lokalisiert. Der CB2-Rezeptor wurde überwiegend im peripheren Gewebe, insbesondere in Leukozyten, Milz und Makrophagen gefunden (Eur. J. Biochem. 1995, 232, 54).

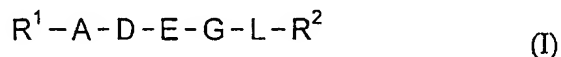
CB1 und CB2-Rezeptoren besitzen sieben Transmembranregionen und gehören zur Familie der G-Protein-Rezeptoren. Beide Rezeptoren sind negativ gekoppelt via  $G_i/G_o$ -Protein zur Adenylatcyclase und möglicherweise negativ gekoppelt zur präsynaptischen Freisetzung von Glutamat (J. Neurosci. 1996, 16, 4322). CB1-Rezeptoren sind darüberhinaus positiv gekoppelt mit Kalium-Kanälen sowie negativ gekoppelt mit N- und Q-Typ Calcium-Kanälen.

Vier Klassen von CB1-Rezeptor-Agonisten sind bisher bekannt: klassische Cannabinoide, wie beispielsweise  $\Delta^9$ -THC, nichtklassische Cannabinoide, Aminoalkylindole

und Eicosanoide. Zu den letzten gehört der allgemein akzeptierte endogene CB1-Rezeptor-Agonist Anandamid.

5 Außerdem ist bekannt, daß Apoplexia Cerebri eine Folge einer plötzlichen Durchblutungsstörung eines menschlichen Gehirnbereichs mit nachfolgenden Funktionsausfällen, mit entsprechenden neurologischen und/oder psychischen Symptomen ist. Die Ursachen für Apoplexia Cerebri können in Hirnblutungen (z.B. nach einem Gefäßriß bei Hypertonie, Arteriosklerose und apoplektischem Aneurysma) und Ischämien (z.B. durch eine Blutdruckabfallkrise oder Embolie) liegen. Die Funktionsausfälle im Gehirn führen zu einer Degeneration oder Abtötung der Gehirnzellen  
10 (Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 1981, 1, 155); Chem. Eng. News 1996 (May 13), 41; Trends Pharmacol. Sci. 1996, 17, 227). Unter Schädel/Hirn-Trauma versteht man gedeckte und offene Schädelverletzungen mit Gehirnbeteiligung.

15 Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

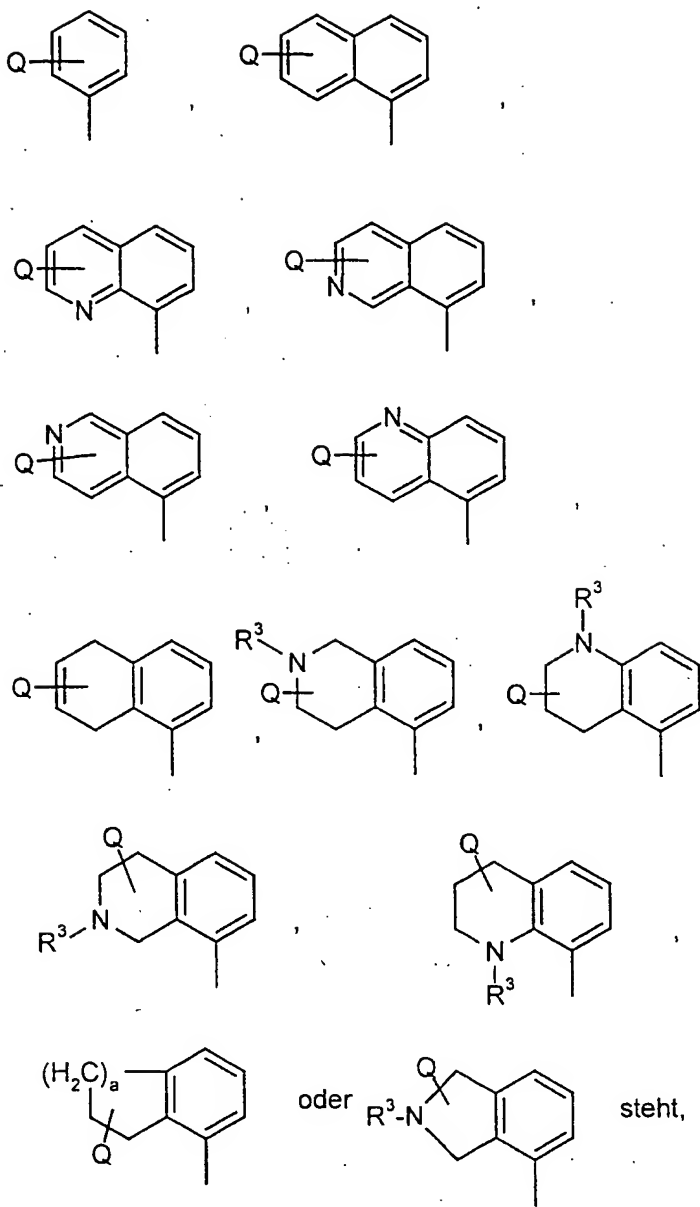


in welcher

20

R<sup>1</sup> für einen Rest der Formel





worin

5 a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R³ Wasserstoff, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl bedeutet,

und wobei alle oben aufgeführten phenylischen Ringsysteme gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

5

Halogen, Carboxyl, Hydroxy, Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylsulfonyloxy, Azid, Amino, Mono(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino oder Hydroxy substituiert sein kann,

10

einer Gruppe der Formel  $-(CO)_b-NR^4R^5$ ,

worin

15

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl, cyclo(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Benzoyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-amino, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino substituiert ist, bedeuten,

20

oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere weitere(s) Heteroatom(e) aus der Reihe S, O und/oder einen oder mehrere Rest(e) der Formel  $-NR^8$  enthalten kann,

25

worin

30

R<sup>8</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl bedeutet,

und

einer Gruppe der Formel  $-NR^6-SO_2-R^7$

5

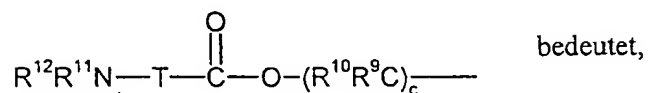
worin

$R^6$  Wasserstoff, Phenyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_6)$ -Acyl bedeutet,

10

$R^7$  Phenyl oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet,

Q einen Rest der Formel



15

worin

c eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

20

$R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeuten,

T einen Rest der Formel  $-(CH_2)_d-$  bedeutet,

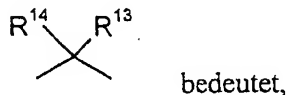
25

worin

d eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 bedeutet,

oder

T einen Teil eines Aminosäurerestes der Formel



5

worin

$R^{13}$  und  $R^{14}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl  
bedeuten,

10

oder

$R^{13}$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet

15

und

$R^{14}$  ( $C_3$ - $C_8$ )-Cycloalkyl oder ( $C_6$ - $C_{10}$ )-Aryl oder Wasserstoff bedeutet, oder  
( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl bedeutet,

20

wobei das ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl gegebenenfalls durch Methylothio, Hydroxy,  
Mercapto, Guanidyl oder durch eine Gruppe der Formel  $-NR^{15}R^{16}$  oder  $-NR^{17}$ -  
OC- substituiert ist,

worin

25

$R^{15}$  und  $R^{16}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl oder Phenyl  
bedeuten

und

R<sup>17</sup> Hydroxy, Benzyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy oder die oben aufgeführte Gruppe -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> bedeutet,

5 oder das (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Halogen oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder Amino substituiert ist,

10 oder das (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch Imidazolyl oder Indolyl substituiert ist, worin die entsprechenden -NH-Funktionen gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder durch eine Aminoschutzgruppe geschützt sind,

15 R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder eine typische Aminoschutzgruppe bedeuten,

oder

20 R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S, O oder einen Rest der Formel -NR<sup>18</sup> enthalten kann,

worin

25

R<sup>18</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylen stehen,

30

D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel  $-S(O)_e-$  oder  $-N(R^{19})-$  steht,

worin

5

e eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

$R^9$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_6)$ -Acyl bedeutet,

10 G für zweifach gebundenes  $(C_6-C_{10})$ -Aryl oder für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

15

Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Halogen,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, Hydroxy $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxycarbonyl, sowie Gruppen der Formeln  $-CO-O-(CH_2)_f-NR^{20}R^{21}$ ,  $-NR^{22}-SO_2R^{23}$ ,  $-(CH_2)_g(CO)_h-NR^{24}R^{25}$  und  $-OR^{26}$ ,

20

worin

f eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

25

g und h gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

$R^{20}$  und  $R^{21}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^4$  und  $R^5$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

30

$R^{22}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^6$  hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

$R^{23}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^7$  hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

5  $R^{24}$  und  $R^{25}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^4$  und  $R^5$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

oder unabhängig voneinander einen Rest der Formel

10  $-(CH_2)_i-NR^{27}R^{28}$  darstellen,

worin

i eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

15

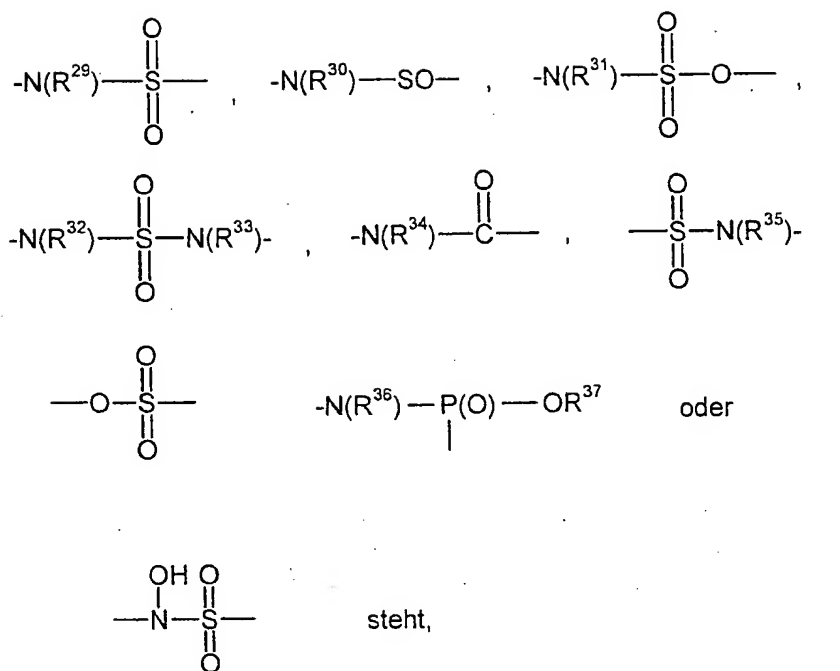
und

$R^{27}$  und  $R^{28}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^4$  und  $R^5$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

20

$R^{26}$   $(C_6-C_{10})$ -Aryl bedeutet,

L für einen Rest der Formel  $-O-$ ,  $-NH-$ ,



wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

5 und worin  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{35}$ ,  $R^{36}$  und  $R^{37}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeuten,

oder

10  $R^{29}$  einen Rest der Formel  $-\text{SO}_2\text{R}^2$  bedeutet,

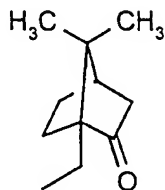
$R^2$  für  $(C_6-C_{10})$ -Aryl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

15

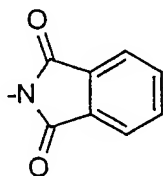
Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Amino und  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  
oder



für den Rest der Formel



- 5 oder Morpholin steht, oder  
 für C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl steht, oder  
 für (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkenyl oder (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkynyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:
- 10 Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Azido, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Perfluoralkoxy, partiell fluoriertem (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, einem Rest der Formel



-NR<sup>38</sup>R<sup>39</sup>,

- 15 worin

R<sup>38</sup> und R<sup>39</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

- 20 Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Nitro, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy und einer Gruppe der Formel -NR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>,

25

worin

5  $R^{40}$  und  $R^{41}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_6)$ -Acyl bedeuten,

und einem 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Nitro, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy und einer Gruppe der Formel  $-NR^{40}R^{41}$ ,

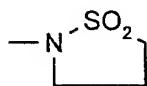
15 worin

$R^{40}$  und  $R^{41}$  wie oben definiert sind,

oder

20

L und  $R^2$  gemeinsam für einen Rest der Formel



stehen,

25

und deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

Aminoschutzgruppe im Rahmen der Erfindung sind die üblichen in der Peptid-Chemie verwendeten Aminoschutzgruppen.

Hierzu gehören bevorzugt: Benzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 3,5-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitro-4,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert.Butoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Vinyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 3,4,5-Trimethoxybenzyloxycarbonyl, Cyclohexoxycarbonyl, 1,1-Dimethylethoxycarbonyl, Adamantylcarbonyl, Phthaloyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlor-tert-butoxycarbonyl, Menthylloxycarbonyl, Phenoxycarbonyl, 4-Nitrophenoxycarbonyl, Fluorenyl-9-methoxycarbonyl, Formyl, Acetyl, Propionyl, Pivaloyl, 2-Chloracetyl, 2-Bromacetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Brombenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Phthalimido, Isovaleroyl oder Benzyloxymethylen, 4-Nitrobenzyl, 2,4-Dinitrobenzyl oder 4-Nitrophenyl.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomeren und Diastereomeren lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure,

Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

5

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

10

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch Ammoniumverbindungen, die durch Überführung der freien Amine mittels Alkylierung hergestellt werden können.

15

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im allgemeinen die folgende Bedeutung:

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl, Octyl und Isooctyl genannt. Bevorzugt ist (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl.

20

25

(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkenyl stehen im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 6 und 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Doppelbindungen. Bevorzugt ist der Niederalkylrest mit 2 bis 4 und 2 bis 10 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung. Besonders bevorzugt ist ein Alkenylrest mit 2 bis 3 und 2 bis 8 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung. Beispielsweise

30

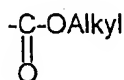
seien Allyl, Propenyl, Isopropenyl, Butenyl, Isobutenyl, Pentenyl, Isopentenyl, Hexenyl, Isohexenyl, Heptenyl, Isoheptenyl, Octenyl und Isooctenyl genannt.

5        (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkynyl steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Bevorzugt ist der Niederalkylrest mit 2 bis etwa 10 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung. Besonders bevorzugt ist ein Alkylrest mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung. Beispielsweise seien  
10        Acetylen, 2-Butin, 2-Pentin und 2-Hexin genannt.

15        (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die über eine Carbonylgruppe gebunden sind. Bevorzugt sind Alkylreste mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen. Ganz besonders bevorzugt sind beispielsweise Alkylreste mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl und Isobutylcarbonyl.

20        (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist Niederalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Iso-  
25        propoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl kann beispielsweise durch die Formel



dargestellt werden.

5

Alkyl steht hierbei für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt wird Niederalkoxycabonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil. Beispielsweise seien die folgenden Alkoxycarbonylreste genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl.

10

(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

15

cyclo(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)Acyl steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für Cyclopropylcarbonyl, Cyclobutylcarbonyl, Cyclopentylcarbonyl oder Cyclohexylcarbonyl.

20

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

25

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Perfluoralkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 3 bis 13 Fluoratomen. Bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und 3 bis 9 Fluoratomen.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-partiell fluoriertes Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 3 bis 5 Fluoratomen. Bevorzugt ist ein Alkoxyrest

mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 3 Fluoratomen. Besonders bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, der durch Trifluormethyl substituiert ist.

Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Jod.

5

Aromatische, gesättigte und ungesättigte Heterocyclen stehen im Rahmen der Erfindung in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten im allgemeinen für einen 5- bis 7-gliedrigen oder 5- bis 6-gliedrigen, vorzugsweise 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclen, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten und  
10 der gegebenenfalls auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrrolidiny, Piperazinyl, Pyrimidyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholin oder Piperidyl. Bevorzugt sind Pyridyl, Furyl, Morpholin, Piperidyl und Piperazinyl.

15 Abgangsgruppen im Sinne der Erfindung sind Gruppen, die in einer nukleophilen Substitution durch ein Nukleophil ersetzt werden können (Streitwieser, A., Jr.; Heathcock, C.H. Organische Chemie, Verlag Chemie, 1980, S. 169ff.). Bevorzugte Abgangsgruppen sind Halogenide und Sulfonsäureester/-anhydride. Eine besonders bevorzugte Abgangsgruppe ist Chlorid.

20

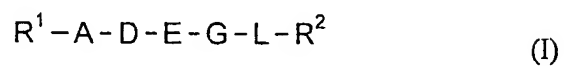
(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Keton steht im Rahmen der Erfindung für ein gesättigtes oder ungesättigtes Keton mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Aceton, Butanon, But-1-en-3-on, But-1-in-3-on, Pentan-3-on, Pentan-2-on, Pent-1-en-3-on, Pent-1-in-3-on, Penta-1,4-dien-3-on, 3-Methylbutan-2-on, Cyclopropylmethylketon, Cyclopentan-  
25 tanon, Hexan-2-on, Hexan-3-on, Cyclohexanon, 2-Methylcyclopentanon, 2-Ethylcyclobutanon.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Aldehyd steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten oder ungesättigten Aldehyd mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Butyraldehyd, Isobutyraldehyd, Cyclopropylcarbaldehyd, But-2-enal, But-2-in-  
30 al, Pentanal, Isopentanal, Pivaldehyd,

Cyclobutylcarbaldehyd, 2-Methylcyclopropylcarbaldehyd, Pent-2-enal, Pent-4-enal, Hexanal, 2-Cyclobutylacetaldehyd.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

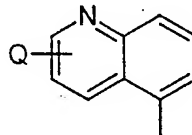
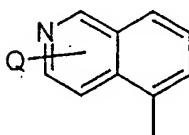
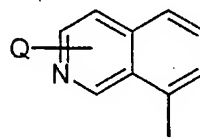
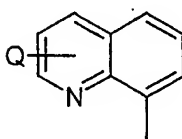
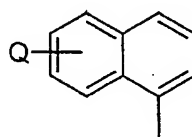
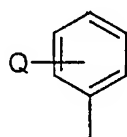
5



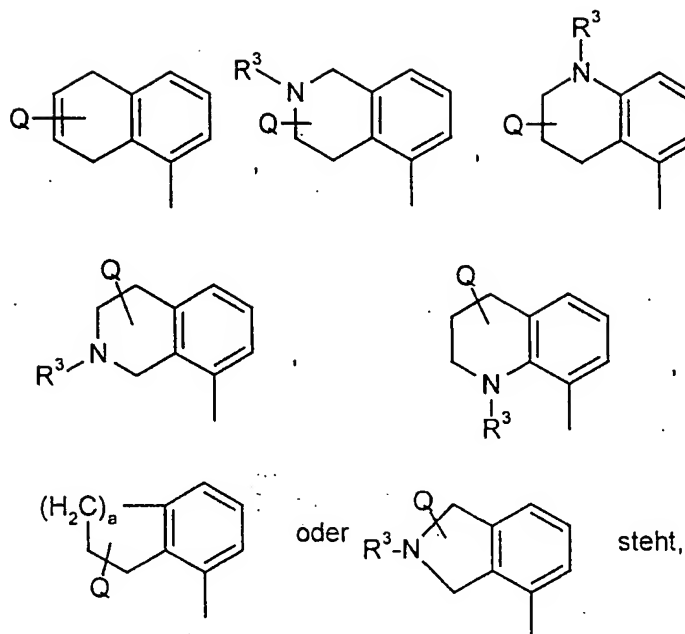
in welcher

10

$R^1$  für einen Rest der Formel







worin

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

5

R<sup>3</sup> Wasserstoff, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl bedeutet,

10

und wobei alle oben aufgeführten phenylischen Ringsysteme gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

15

Halogen, Carboxyl, Hydroxy, Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylsulfonyloxy, Azid, Amino, Mono(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino oder Hydroxy substituiert sein kann,

einer Gruppe der Formel  $-(CO)_b-NR^4R^5$ ,

worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

5  $R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl,  $(C_1-C_6)$ -Acyl, cyclo $(C_4-C_7)$ -Acyl, Benzoyl oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono $(C_1-C_6)$ -Alkyl-amino, Di $(C_1-C_6)$ -Alkylamino substituiert ist, bedeuten,

10 oder

$R^4$  und  $R^5$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere weitere(s) Heteroatom(e) aus der Reihe S, O und/oder einen oder mehrere Rest(e) der Formel  $-NR^8$  enthalten kann,

15

worin

$R^8$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_6)$ -Acyl bedeutet,

20

und

einer Gruppe der Formel  $-NR^6-SO_2-R^7$

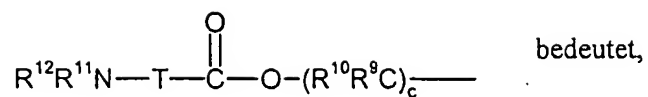
25 worin

$R^6$  Wasserstoff, Phenyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_6)$ -Acyl bedeutet,

$R^7$  Phenyl oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet,

30

Q einen Rest der Formel



worin

5

c eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

$R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl  
bedeuten,

10

T einen Rest der Formel  $-(CH_2)_d-$  bedeutet,

worin

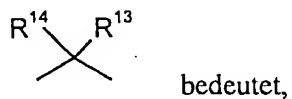
15

d eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 bedeutet,

oder

T einen Teil eines Aminosäurerestes der Formel

20



worin

25

$R^{13}$  und  $R^{14}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl  
bedeuten,

oder

$R^{13}$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet

und

5

$R^{14}$  ( $C_3$ - $C_8$ )-Cycloalkyl oder ( $C_6$ - $C_{10}$ )-Aryl oder Wasserstoff bedeutet, oder ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl bedeutet,

10

wobei das ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl gegebenenfalls durch Methythio, Hydroxy, Mercapto, Guanidyl oder durch eine Gruppe der Formel  $-NR^{15}R^{16}$  oder  $-NR^{17}$ -OC-substituiert ist,

worin

15

$R^{15}$  und  $R^{16}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl oder Phenyl bedeuten

und

20

$R^{17}$  Hydroxy, Benzyloxy, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkoxy oder die oben aufgeführte Gruppe  $-NR^{15}R^{16}$  bedeutet,

25

oder das ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl gegebenenfalls durch ( $C_3$ - $C_6$ )-Cycloalkyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Halogen oder ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy oder Amino substituiert ist,

30

oder das ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl gegebenenfalls durch Imidazolyl oder Indolyl substituiert ist, worin die entsprechenden -NH-Funktionen gegebenenfalls durch ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl oder durch eine Aminoschutzgruppe geschützt sind,

$R^{11}$  und  $R^{12}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl bedeuten,

oder

5

$R^{11}$  und  $R^{12}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S, O oder einen Rest der Formel  $-NR^{18}$  enthalten kann,

10

worin

$R^{18}$  Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

15 A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkylen stehen,

D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel  $-S(O)_e$ - oder  $-N(R^{19})$ - steht,

20

worin

e eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

25  $R^9$  Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl oder ( $C_1$ - $C_6$ )-Acyl bedeutet,

G für zweifach gebundenes ( $C_6$ - $C_{10}$ )-Aryl oder für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

30

Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl,  
sowie Gruppen der Formeln -CO-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, -NR<sup>22</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>23</sup>,  
5 -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-(CO)<sub>h</sub>-NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup> und -OR<sup>26</sup>,

worin

f eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

10

g und h gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben und mit dieser  
gleich oder verschieden sind,

15

R<sup>22</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>6</sup> hat und mit dieser gleich oder  
verschieden ist,

R<sup>23</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>7</sup> hat und mit dieser gleich oder  
verschieden ist,

20

R<sup>24</sup> und R<sup>25</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben und mit  
dieser gleich oder verschieden sind,

25

oder unabhängig voneinander einen Rest der Formel

-(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>-NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup> darstellen,

worin

30

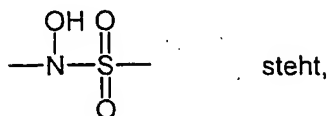
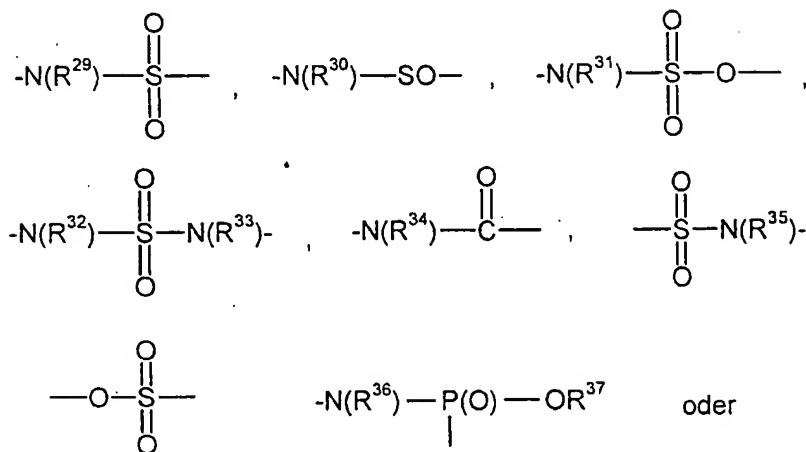
i eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

und

5  $R^{27}$  und  $R^{28}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^4$  und  $R^5$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

$R^{26}$  ( $C_6$ - $C_{10}$ )-Aryl bedeutet,

L für einen Rest der Formel -O-, -NH-,



steht,

10

wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

15 und worin  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{35}$ ,  $R^{36}$  und  $R^{37}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl bedeuten,

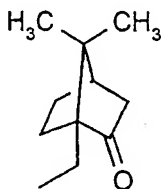
oder

$R^{29}$  einen Rest der Formel  $-SO_2R^2$  bedeutet,

R<sup>2</sup> für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Amino und (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, oder

für den Rest der Formel

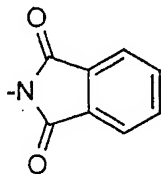


oder Morpholin steht, oder

für C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl steht, oder

für (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkenyl oder (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkynyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Azido, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Perfluoralkoxy, partiell fluoriertem (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, einem Rest der Formel



, -NR<sup>38</sup>R<sup>39</sup>,

worin



$R^{38}$  und  $R^{39}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^4$  und  $R^5$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

5 Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

10 Halogen, Nitro, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy und einer Gruppe der Formel  $-NR^{40}R^{41}$ ,

10 worin

$R^{40}$  und  $R^{41}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_6)$ -Acyl bedeuten,

15

und einem 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

20

Halogen, Nitro, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy und einer Gruppe der Formel  $-NR^{40}R^{41}$ ,

20 worin

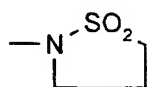
25

$R^{40}$  und  $R^{41}$  wie oben definiert sind,

oder

30

L und  $R^2$  gemeinsam für einen Rest der Formel



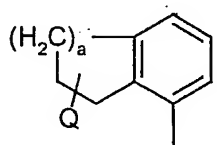
stehen,

und deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

5 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

10  $R^1$  für einen Rest der Formel



steht,

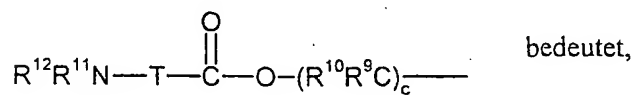
worin

15 a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

und wobei der oben aufgeführte Phenylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

20 Fluor, Chlor, Carboxyl, Hydroxyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_5)$ -Alkoxycarbonyl oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, das seinerseits durch Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiert sein kann,

Q einen Rest der Formel



bedeutet,

25

worin

c eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

5

$R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeuten,

T einen Rest der Formel  $-(CH_2)_d-$  bedeutet,

10

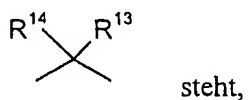
worin

d eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

15

oder

T für einen Teil eines Aminosäurerestes der Formel



steht,

20

worin

$R^{13}$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet

25

und

$R^{14}$  Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Wasserstoff bedeutet,  
oder  
 $(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet,

wobei das (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch Methylythio, Hydroxy, Mercapto, Guanidyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> oder -NR<sup>17</sup>-OC- substituiert ist,

5

worin

R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder Phenyl bedeuten

10

und

R<sup>17</sup> Hydroxy, Benzyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder die oben aufgeführte Gruppe -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> bedeutet,

15

oder das (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder Amino substituiert ist,

20

und

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeuten,

25

oder

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinyl-Piperidinyl oder Piperazinylring bilden,

30

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylen stehen,

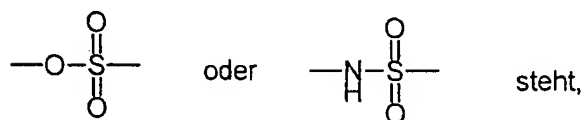
D für ein Sauerstoffatom steht,

5 G für zweifach gebundenes Phenyl, Naphthyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl

10

L für einen Rest der Formel



15

wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

R<sup>2</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl steht, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind die besteht aus:

20

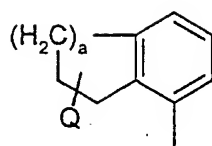
Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Azido, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Perfluoralkoxy oder partiell fluoriertem (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkoxy

und deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

25

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

R<sup>1</sup> für einen Rest der Formel



steht,

worin

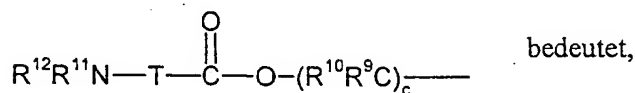
a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

5

und wobei der oben aufgeführte Phenylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

10 Chlor, Fluor, Hydroxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann,

Q einen Rest der Formel



bedeutet,

15

worin

c eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

20

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl bedeuten,

T einen Rest der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>- bedeutet,

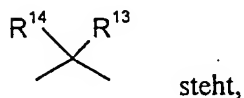
25

worin

d eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

oder

5 T für einen Teil eines Aminosäurerestes der Formel



worin

10

$R^{13}$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet

und

15

$R^{14}$  Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Wasserstoff bedeutet, oder  
( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl bedeutet,

wobei das ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl gegebenenfalls durch Methylothio, Hydroxy,  
Mercapto, Guanidyl oder durch eine Gruppe der Formel  $-NR^{15}R^{16}$  oder  
20  $-NR^{17}-OC-$  substituiert ist,

worin

25

$R^{15}$  und  $R^{16}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl oder Phenyl  
bedeuten

und

$R^{17}$  Hydroxy, Benzyloxy, ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkoxy oder Amino bedeutet,

oder das (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Fluor, Chlor oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy oder Amino substituiert ist,

5

und

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl bedeuten,

10

oder

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinylring bilden,

15

A und E für eine Bindung stehen,

D für ein Sauerstoffatom steht,

20

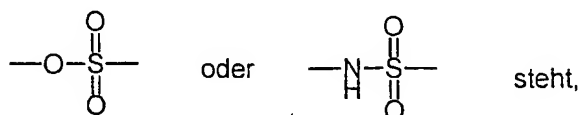
G für zweifach gebundenes Phenyl steht, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl,

25

Hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy

L für einen Rest der Formel





wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

5  $R^2$  für  $(C_1-C_8)$ -Alkyl steht, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Trifluormethyl oder Trifluormethyl-substituiertem  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,

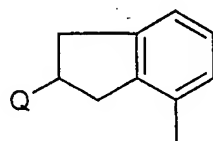
10

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I),

15 worin

$R^1$  für einen Rest der Formel

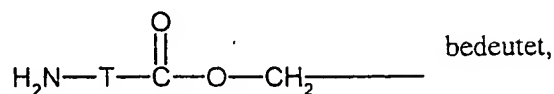


steht,

20

worin

Q einen Rest der Formel



bedeutet,

25

worin

T einen Rest der Formel  $-(CH_2)_d-$  bedeutet,

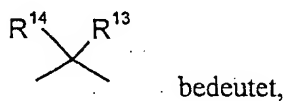
worin

d eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

5

oder

T einen Teil eines Aminosäurerestes der Formel



bedeutet,

10

worin

R<sup>13</sup> Wasserstoff bedeutet,

15

und

R<sup>14</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Benzyl oder einen Rest der Formel  
-CH<sub>2</sub>OH bedeutet,

20

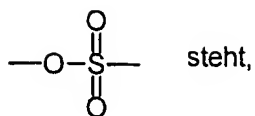
A und E für eine Bindung stehen,

D für ein Sauerstoffatom steht,

25

G für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert  
ist,

L für einen Rest der Formel



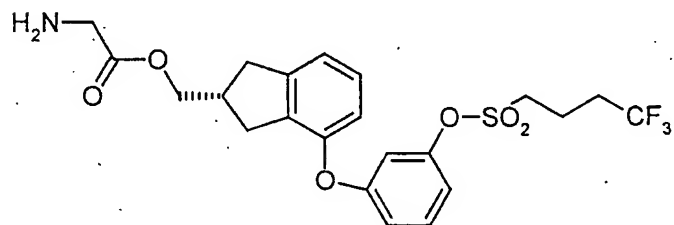
wobei die Anbindung des Restes an G linksbündig erfolgt,

- 5  $R^2$  für  $(C_1-C_4)$ -Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor oder Trifluormethyl substituiert ist,

und deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

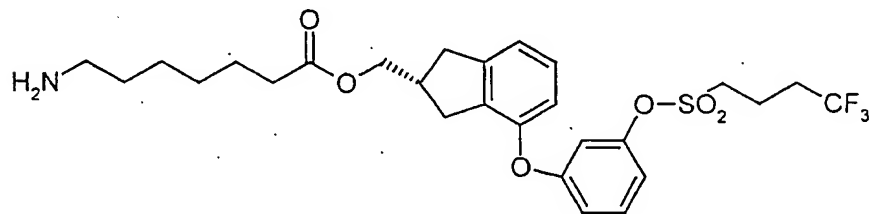
- 10 Ebenso besonders bevorzugt sind Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe

(R)-4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(2-glycinyloxymethyl-indanyl-4-oxy)-phenylester



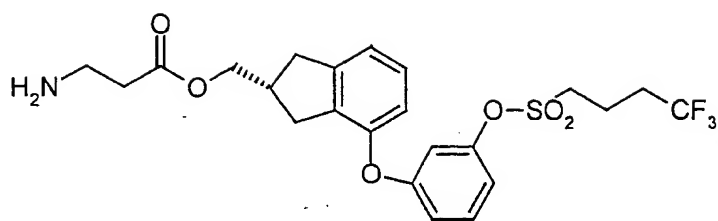
15

(R)-4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-[2-(7-aminoheptanoyloxymethyl)-indanyl-4-oxy]-phenylester



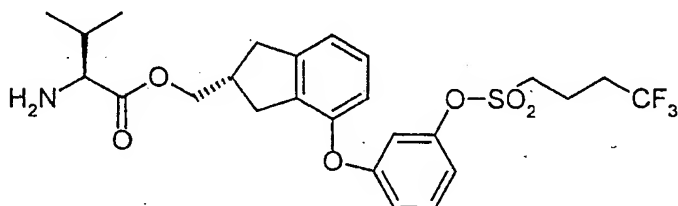
20

(R)-4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-[2-(3-aminopropanoyloxymethyl)-indanyl-4-oxy]-phenylester



und

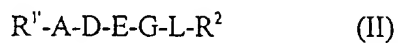
(R)-4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-[2-((S)-valinyloxymethyl)-indanyl-4-oxy]-phenylester



5

und deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



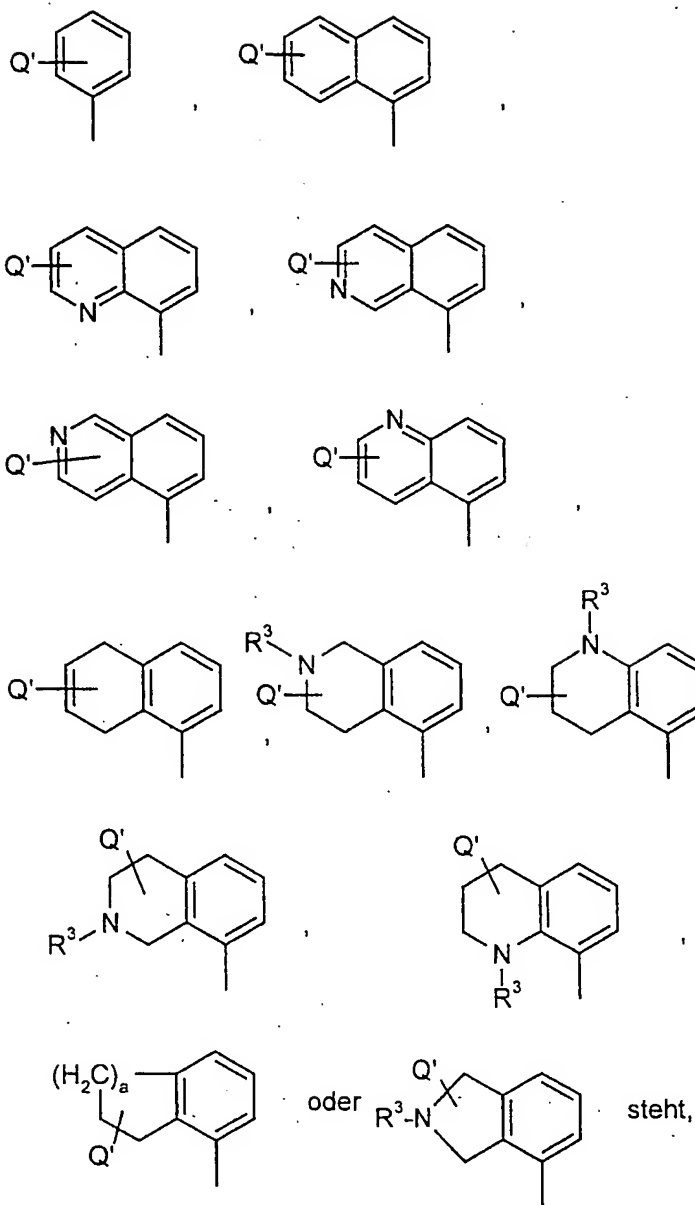
worin

15

A, D, E, G, L,  $R^2$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  und die oben angegebene Bedeutung haben

und

20  $R^1$  für einen Rest der Formel



worin

5 a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

$R^3$  Wasserstoff,  $(C_2-C_6)$ -Alkenyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_6)$ -Acyl bedeutet,

und wobei alle oben aufgeführten phenylischen Ringsysteme gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

5

Halogen, Carboxyl, Hydroxy, Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyloxy, Azid, Amino, Mono(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino oder Hydroxy substituiert sein kann,

10

einer Gruppe der Formel  $-(CO)_b-NR^4R^5$ ,

worin

15

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl, cyclo(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Benzoyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino substituiert ist, bedeuten,

20

oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere weitere(s) Heteroatom(e) aus der Reihe S, O und/oder einen oder mehrere Rest(e) der Formel  $-NR^8$  enthalten kann,

25

worin

30

R<sup>8</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl bedeutet,

und

einer Gruppe der Formel  $-NR^6-SO_2-R^7$

5

worin

$R^6$  Wasserstoff, Phenyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_6)$ -Acyl bedeutet,

10

$R^7$  Phenyl oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet,

und

$Q'$  einen Rest der Formel  $HO-(R^{10}R^9C)_c-$  bedeutet,

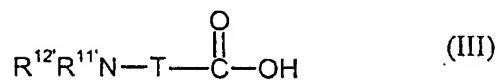
15

worin

$c$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

20

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



in welcher

25

$R^{11'}$  für Wasserstoff steht

und

R<sup>12'</sup> für eine der oben aufgeführten Aminoschutzgruppen, vorzugsweise für tert.Butyloxycarbonyl steht,

5 in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und eines Hilfsstoffes,

umsetzt,

10 und die Aminoschutzgruppe nach üblichen Methoden abspaltet,

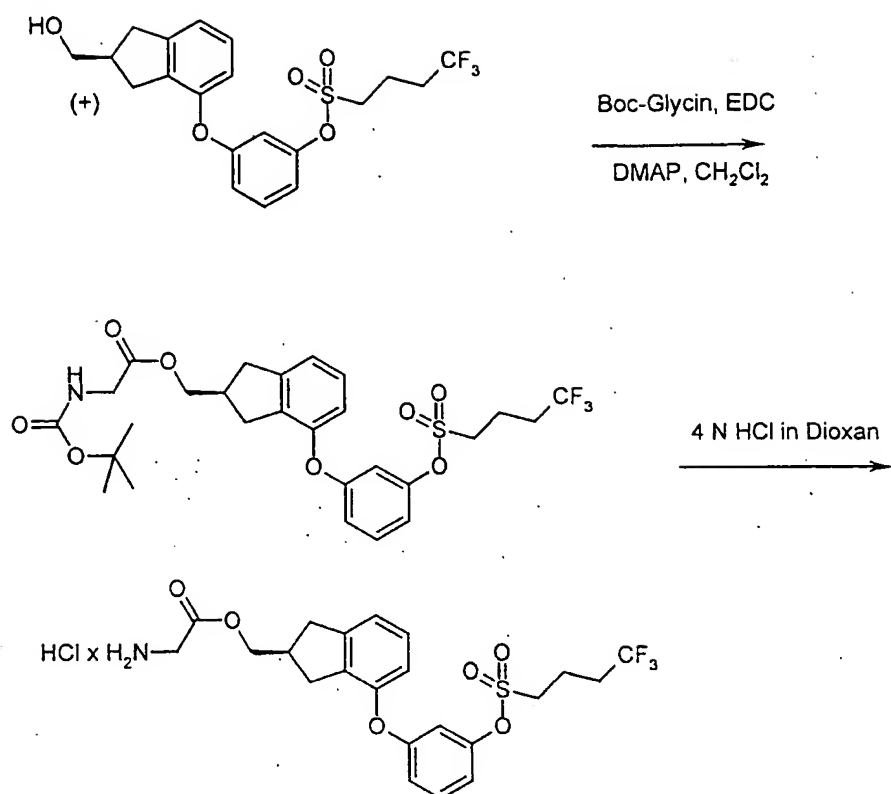
und dann gegebenenfalls die Aminogruppe mit einem Aldehyd oder Keton reduktiv alkyliert oder dialkyliert,

15 oder mit einem Halogenid alkyliert oder dialkyliert,

und gegebenenfalls in Abhängigkeit der oben aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden wie beispielsweise einer Alkylierung oder Veresterung Derivatisierungen anschließt.

20 Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:





- Als Lösemittel eignen sich für alle Verfahrensschritte die üblichen inerten Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt organische Lösemittel wie Ether z.B. Diethylether, Glykolmono- oder -dimethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, p-Kresol, Toluol, Xylol, Cyclohexan oder Erdölfraktionen oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, oder Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Essigester, Pyridin, Triethylamin oder Picolin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel, gegebenenfalls auch mit Wasser zu verwenden. Besonders bevorzugt sind Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan und Dioxan/Wasser.

- Als Basen eignen sich organische Amine-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )-Trialkylamine wie beispielsweise Triethylamin oder Heterocyclen wie Pyridin, Methylpiperidin, Piperidin oder N-Methylmorpholin. Bevorzugt sind Triethylamin und N-Methylmorpholin.

Die Basen werden im allgemeinen in einer Menge von 0,1 mol bis 5 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) eingesetzt.

5

Die Umsetzungen können bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck (z.B. 0,5 bis 3 bar) durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- 10 Die Reaktionen werden in einem Temperaturbereich von 0 °C bis 100 °C, vorzugsweise bei 0 °C bis 30 °C und bei Normaldruck durchgeführt.

Die Abspaltung der Aminoschutzgruppen erfolgt in an sich bekannter Weise.

- 15 Als Hilfsstoffe für die jeweiligen Peptidkupplungen werden bevorzugt Kondensationsmittel eingesetzt, die auch Basen sein können, insbesondere wenn die Carboxylgruppe als Anhydrid aktiviert vorliegt. Bevorzugt werden hier die üblichen Kondensationsmittel wie Carbodiimide z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, n,n'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid, oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-oxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder 1-Hydroxybenzotriazol und als Basen Alkalicarbonate z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Ethylmorpholin, N-Methylpiperidin oder Diisopropylethylamin eingesetzt. Besonders bevorzugt sind Dicyclohexylcarbodiimid, N-Methylmorpholin und 1-Hydroxybenzotriazol.
- 20
- 25
- 30

Die Alkylierung erfolgt im allgemeinen mit Alkylierungsmitteln wie beispielsweise Alkylhalogenide, Sulfonsäureester oder substituierte oder unsubstituierte Dialkyl- oder Diarylsulfonate, vorzugsweise mit Methyljodid oder Dimethylsulfat.

- 5 Die Alkylierung erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Lösemitteln, vorzugsweise in Dimethylformamid in einem Temperaturbereich von 0°C bis +70°C, vorzugsweise von 0°C bis +30°C und Normaldruck.

10 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) können hergestellt werden, indem man [A] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

15  $R^{1''}$ -A-D-E-G-M-H (IV)

in welcher

20  $R^{1''}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^1$  hat, aber statt  $Q^1$  der Substituent  $Q''$  eingeführt wird,  
worin  $Q''$  für eine Gruppe der Formel  $(C_1-C_3)\text{-Alkyl-O}_2\text{C-(R}^{10}\text{R}^9\text{C)}_c$  bedeutet,  
worin  $c$  eine Zahl 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 bedeutet,  
und  
 $R^9$  und  $R^{10}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

25

A, D, E und G die oben angegebene Bedeutung haben

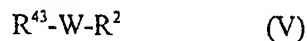
und

30 M für Sauerstoff oder  $\text{-N(R}^{42}\text{)-}$  steht,

worin

$R^{42}$  Wasserstoff oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl ist,

5 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in welcher

10

$R^2$  die oben angegebene Bedeutung hat,

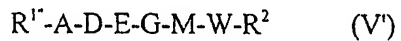
$R^{43}$  für Halogen, vorzugsweise Chlor oder Iod steht,

15 W für einen Rest der Formel  $-SO_2-$ ,  $-SO-$ ,  $-CO-$ ,  $-P(O)(OR^{37})-$  oder eine Einfachbindung steht,

worin

20  $R^{37}$  die oben angegebene Bedeutung hat,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (V')



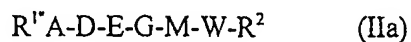
25

in welcher

$R^{1''}$ , A, D, E, G, M, W und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

30 in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden,

und abschließend zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa)



5 in welcher

$R^1$ , A, D, E, G, M, W und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

reduziert,

10

oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

15 zunächst mit Chlorsulfonsäuretrialkylsilylester, vorzugsweise Chlorsulfonsäuretri-  
methylsilylester, umgesetzt werden, mit einer Säure versetzt werden und dann mit  
einem Chlorierungsmittel, vorzugsweise Phosphorpentachlorid, zu einer Verbindung  
der allgemeinen Formel (VI)

20



in welcher

$R^1$ , A, D, E, G und M die oben angegebene Bedeutung haben,

25

umgesetzt werden und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



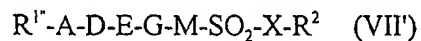
30

in welcher

$R^2$  die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und

X für Sauerstoff oder Stickstoff steht,

5 zu Verbindungen der allgemeinen Formel (VII')



in welcher

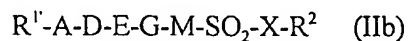
10

$R^1$ , A, D, E, G, M, X und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln in Anwesenheit von  $Bzl-NEt_3^+Cl^-$  und einer Base, umgesetzt werden,

15

und abschließend zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IIb)



20

in welcher

$R^1$ , A, D, E, G, M, X und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

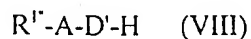
reduziert,

25

oder

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

30



in welcher

$R^{1'}$  und A die oben angegebene Bedeutung haben und

5      $D'$      für Sauerstoff, Schwefel oder  $-N(R^{19})-$  steht

worin

$R^{19}$      die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

10

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

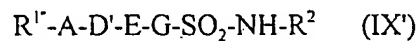


15     in welcher

E, G und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben und

20      $R^{44}$      für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, besonders bevorzugt Fluor, Chlor  
oder Brom steht,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IX')



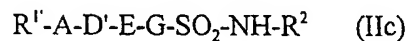
25

in welcher

$R^{1'}$ , A,  $D'$ , E, G und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

30     umgesetzt werden,

und abschließend zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IIc)



5

in welcher

$R^{1'}$ , A, D', E, G und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

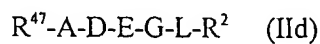
10

reduziert,

oder

[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (IIId)

15

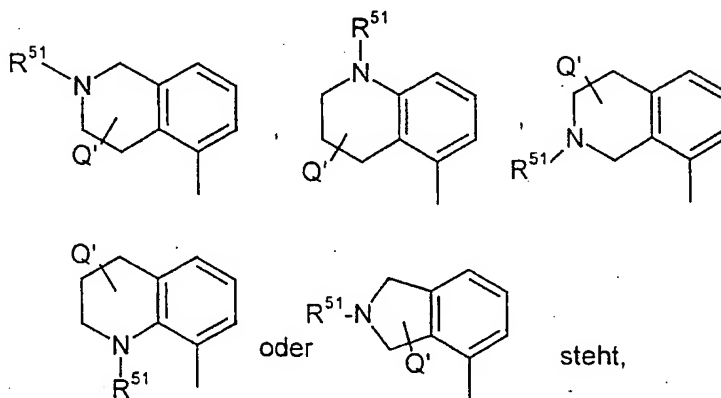


in welcher

20

A, D, E, G, L und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben und

$R^{47}$  für einen Rest der Formel





worin

$R^{51}$  für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

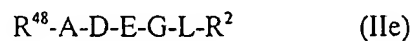
5

und

$Q'$  die oben angegebene Bedeutung haben,

10 mit Chlorameisensäureester, vorzugsweise Chlorameisensäure-1-(1-chlor)ethylester oder Chlorameisensäuremethylester, und anschließend mit Alkoholen, bevorzugt Methanol, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

15

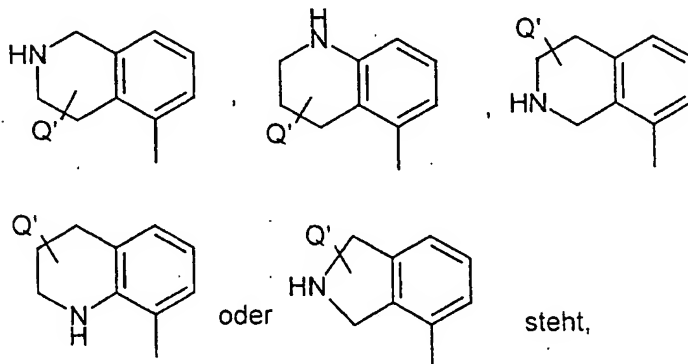


in welcher

A, D, E, G, L und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben und

20

$R^{48}$  für einen Rest der Formel



in welcher

Q' die oben angegebene Bedeutung hat,

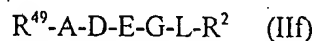
umgesetzt werden

5

oder

[E] Verbindungen der allgemeinen Formel (IIe)

10 mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Ketonen oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Aldehyden in Gegenwart eines Reduktionsmittels, vorzugsweise Natriumcyanoborhydrid, gegebenenfalls in der Gegenwart einer Säure zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IIf)



15

in welcher

A, D, E, G, L und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben und

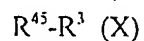
20 R<sup>49</sup> für (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht,

umgesetzt werden

oder

25

[F] Verbindungen der allgemeinen Formel (IIe) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



30

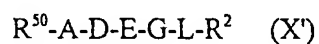
in welcher

$R^3$  die in Anspruch 1 genannte Bedeutung hat,

$R^{45}$  für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen steht,

5

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (X')



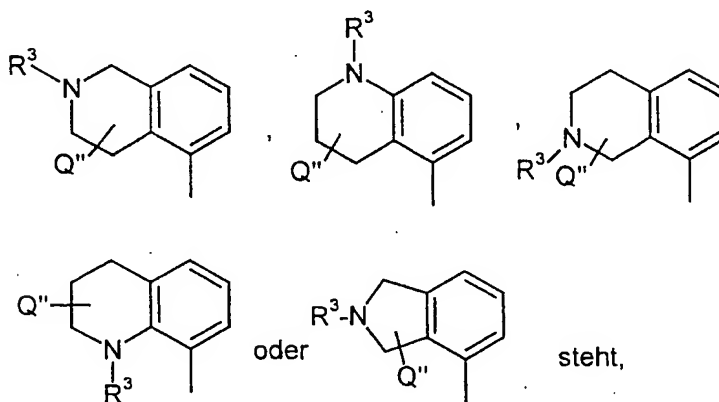
10

in welcher

A, D, E, G, L und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben und

15

$R^{50}$  für einen Rest der Formel



worin

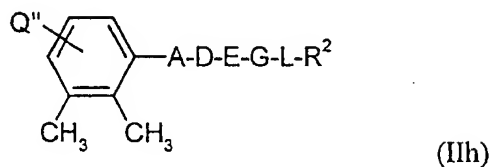
20

$Q''$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben,

und abschließend zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IIId) reduziert,

oder

[G] Verbindungen der allgemeinen Formel (IIh)

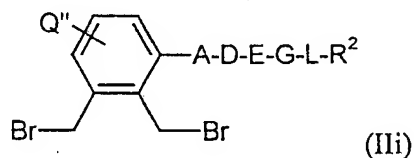


in welcher

Q'', A, D, E, G, L und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

10

durch radikalische Bromierung, beispielsweise mit N-Bromsuccinimid, in einem inerten Lösungsmittel in Verbindungen der allgemeinen Formel (IIi)



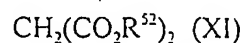
in welcher

Q'', A, D, E, G, L und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

20

übergeführt werden,

und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formeln (XI) oder (XII)



oder



in welchen

$R^{52}$  für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl steht und

$R^3$  die oben angegebene Bedeutung hat,

5

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (XII')



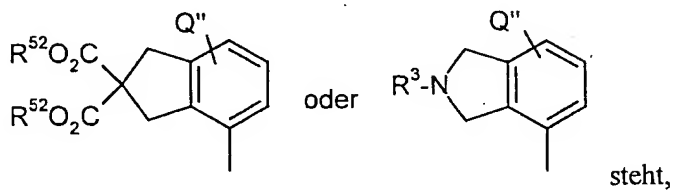
10

in welcher

A, D, E, G, L und  $R^2$  die oben genannte Bedeutung haben und

15

$R^{53}$  für



worin

20

$Q''$ ,  $R^{52}$  und  $R^3$  die oben genannte Bedeutung haben,

umgesetzt werden,

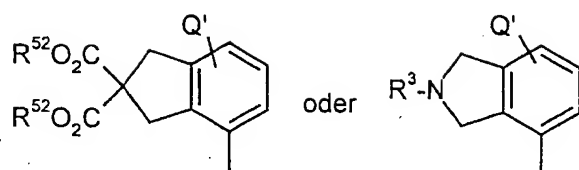
und abschließend zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IIj)

25



in welcher

$R^{53'}$  für



steht,

worin

5

$Q'$ ,  $R^{52}$  und  $R^3$  die oben genannte Bedeutung haben,

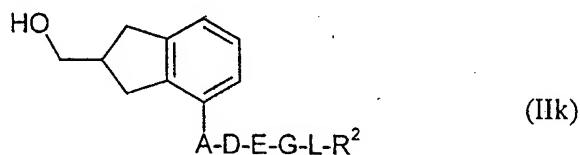
A, D, E, G, L und  $R^2$  die oben genannte Bedeutung haben,

10 reduziert werden,

oder

[H] Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IIk)

15

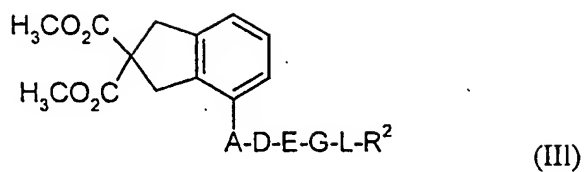


(IIk)

in welcher

20 A, D, E, G, L und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

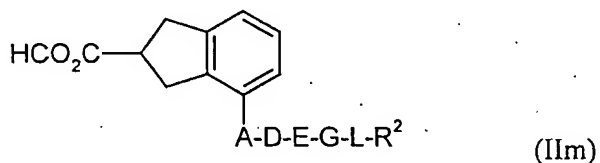
können durch ein neues Verfahren hergestellt werden, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



in welcher

5 A, D, E, G, L und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

durch Einsatz von HBr und Essigsäure in die Verbindungen der allgemeinen Formel (II<sub>m</sub>)



10

in welcher

A, D, E, G, L und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

15

überführt,

und in einem letzten Schritt eine Reduktion mit  $\text{BH}_3 \times \text{S}(\text{CH}_3)_2$  in Tetrahydrofuran durchführt,

20

und im Fall der reinen Enantiomeren eine HPLC-Trennung nach üblichen Methoden durchführt,

und gegebenenfalls die oben aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden eingeführt und derivatisiert werden,

25

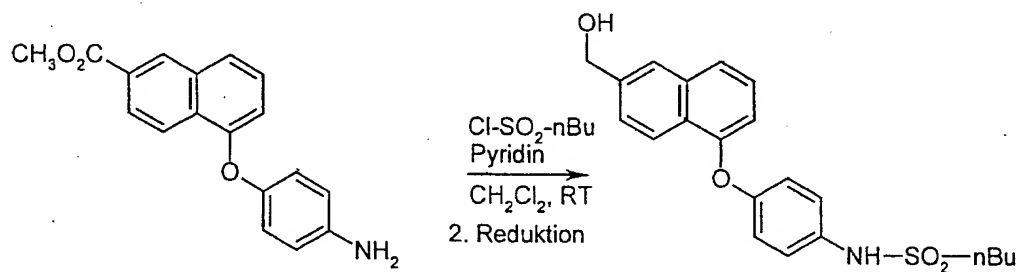
und im Fall D ist = -SO- oder -SO<sub>2</sub>- ausgehend von den entsprechenden Thioethern (D = S) eine Oxidation nach üblichen Methoden durchgeführt wird,

- 5 und im Fall der Ammoniumverbindungen ausgehend von den entsprechenden Aminen eine Alkylierung durchgeführt wird.

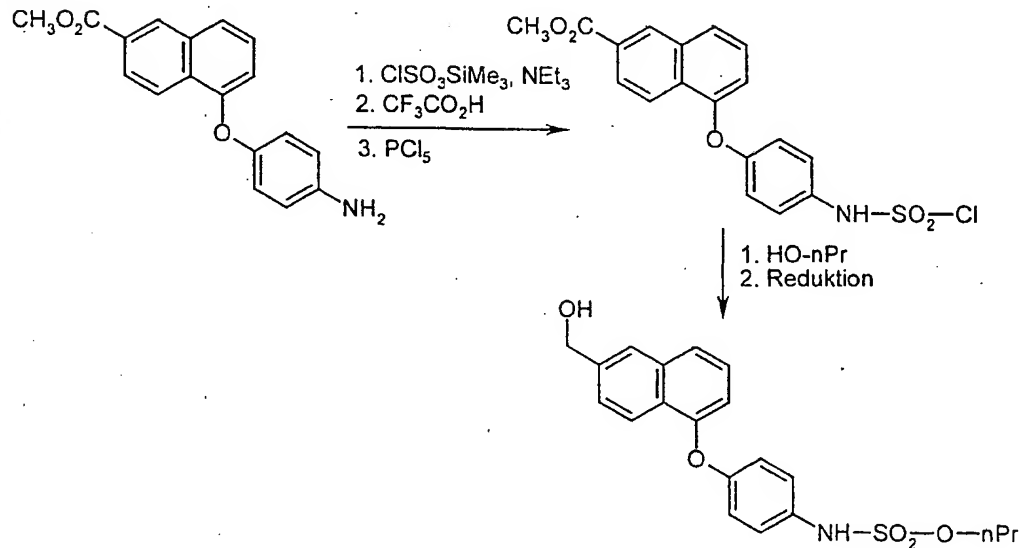
Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

10

[A]



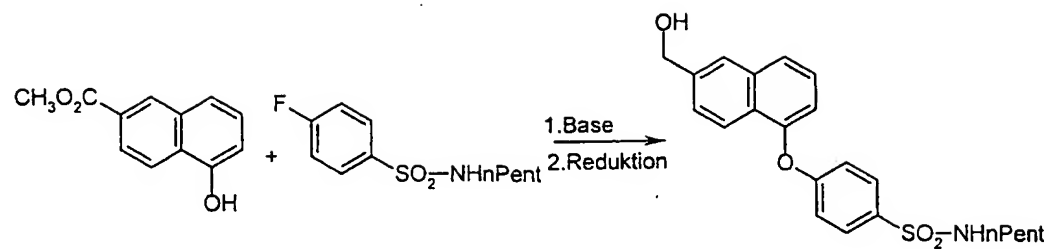
[B]



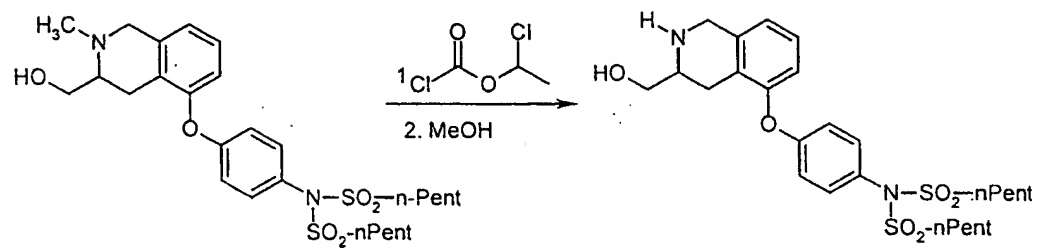
15



[C]

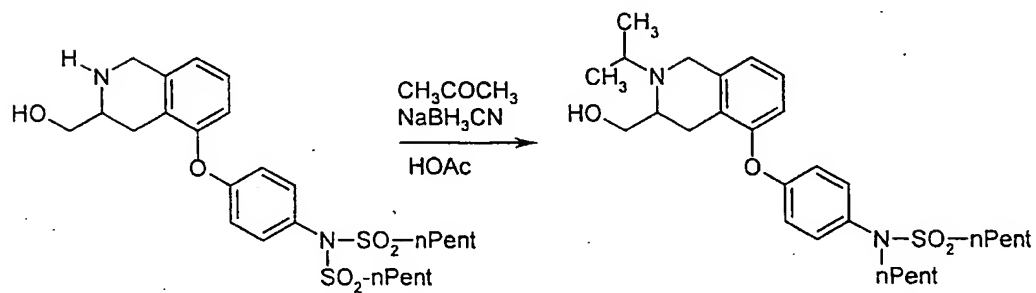


[D]

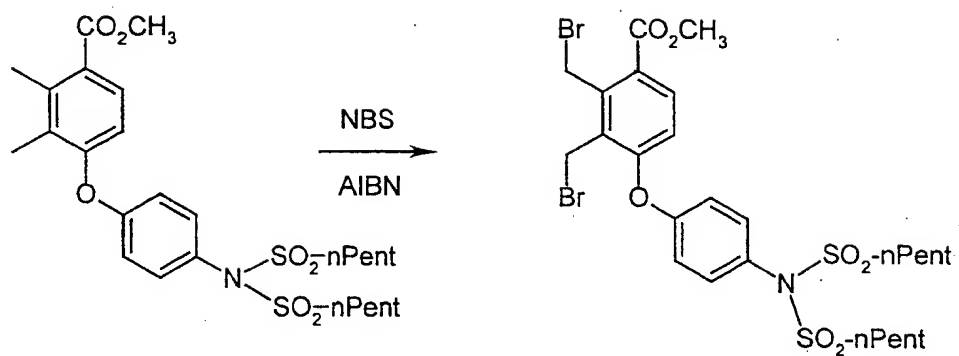


5

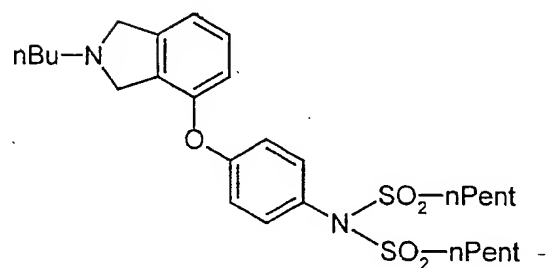
[E]



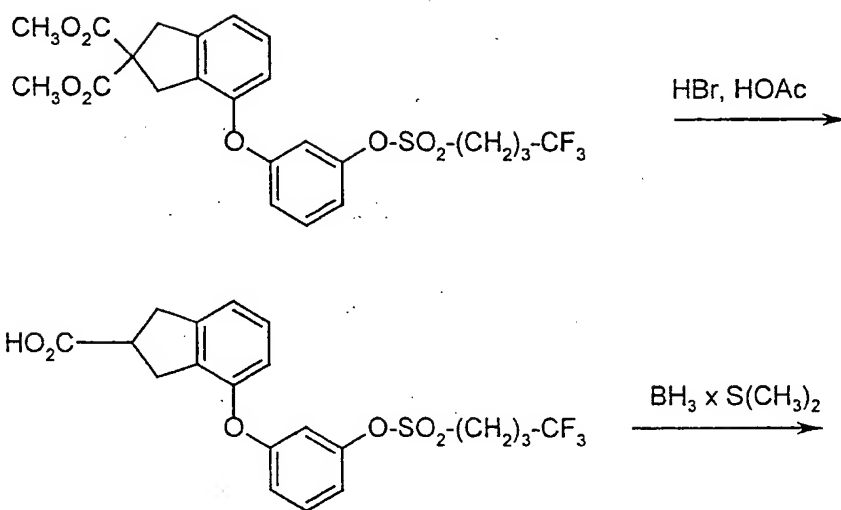
[G]

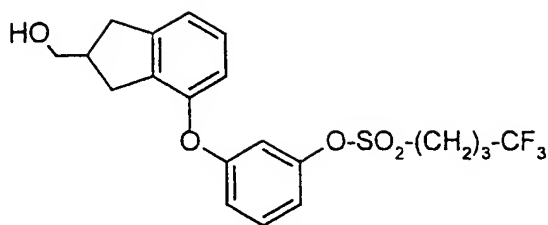


1.  $\text{nBu-NH}_2$   
2. Reduktion



[H]





Als Lösemittel eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.  
10 Bevorzugt ist Dichlormethan.

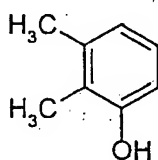
Als Basen eignen sich im allgemeine Alkalihydride oder -alkoholate, wie beispielsweise Natriumhydrid oder Kalium-tert.butylat, oder cyclische Amine, wie beispielsweise Piperidin, Pyridin, Dimethylaminopyridin oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamine, wie  
15 beispielsweise Triethylamin. Bevorzugt sind Triethylamin, Natriumhydrid, Pyridin und/oder Dimethylaminopyridin.

Als Basen eignen sich außerdem üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Natrium-  
20 oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, oder Alkalialkoholate wie Natriummethanolat, Natriummethanolat, Kaliummethanolat, Kaliumethanolat oder Kalium-tert.butanolat. Besonders bevorzugt sind Kaliumcarbonat und Natriumhydroxid.

25 In einer Variante wird die Umsetzung in Pyridin, dem eine katalytische Menge DMAP zugesetzt wird, durchgeführt. Gegebenenfalls kann noch Toluol zugefügt werden.

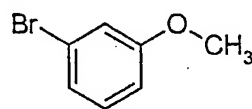
Die Verfahren werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, die Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

- 5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IIh) sind teilweise bekannt oder neu und können durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XIII) und (XIV)



(XIII)

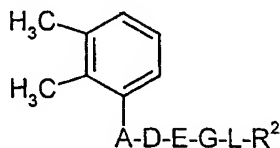
und



(XIV)

10

in Anwesenheit von CuO (kat.), Kaliumcarbonat und Pyridin, die Verbindungen der allgemeinen Formel (XV)



(XV)

15

in welcher

A, D, E, G, L und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

20 herstellt,

und abschließend mit Bromwasserstoffsäure und Eisessig die Hydroxyfunktion freisetzt.

In DOS 1 942 264 wird die Herstellung von fluorierten Alkansulfonsäurechloriden beschrieben, in US 5 149 357 u.a. die Herstellung eines 4,4,4-Trifluorbutansulfonsäureamids, ohne jedoch die Herstellung des entsprechenden Sulfonsäurechlorids zu offenbaren.

5

Die fluorierten Sulfonsäurechloride wurden analog DOS 1 942 264 hergestellt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (V), (VII), (X), (XI), (XII), (XIII) und (XIV) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

10

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IIa), (V'), (VI), (VII'), (IIb), (VIII), (IX), (IX'), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (X'), (IIi), (IIj), (IIk), (III), (IIIm) und (XV) können wie oben beschrieben hergestellt werden.

15

Die Alkylierung zur Herstellung der Ammoniumverbindungen erfolgt im allgemeinen mit Alkylierungsmitteln wie beispielsweise Alkylhalogenide, Sulfonsäureester oder substituierte oder unsubstituierte Dialkyl- oder Diarylsulfonate, vorzugsweise mit Methyljodid oder Dimethylsulfat.

20

Die Alkylierung erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Lösemitteln, vorzugsweise in Dimethylformamid in einem Temperaturbereich von 0°C bis +70°C, vorzugsweise von 0°C bis +30°C und Normaldruck.

25

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), deren Löslichkeit in 0,9%iger wäßriger Kochsalzlösung bei 25°C bei mehr als 10mg/l, besonders bevorzugt bei mehr als 100 mg/l liegt.

Außerdem sind solche Aminosäureester der allgemeinen Formel (I) bevorzugt, in *in vivo* zum entsprechenden Alkohol der allgemeinen Formel (II) hydrolysiert werden.

30

Überraschenderweise zeigen die neuen Aminosäureester von Arylsulfonamiden und ihren Analoga ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Sie zeichnen sich als hochwirksame Agonisten des CB1-Rezeptors und teilweise des  
5      CB2-Rezeptors aus. Sie können allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln  
eingesetzt werden zur Behandlung und/oder Prävention von neuronalen Schädigungen  
unterschiedlicher Ursache wie beispielsweise durch ischämischen, thromb- und/oder  
thrombembolischen, und hämorrhagischen Schlaganfall, Zuständen nach direkten und  
indirekten Verletzungen im Bereich des Gehirnes und des Schädels. Ferner zur  
10     Behandlung und/oder Prävention von cerebralen Ischämien nach sämtlichen operativen  
Eingriffen am Gehirn oder peripheren Organen bzw. Körperteilen und damit  
einhergehenden oder vorausgehenden Zuständen krankhafter bzw. allergischer Natur,  
die primär und/oder sekundär zu einer neuronalen Schädigung führen können.  
Gleichfalls eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Therapie von  
15     primären und/oder sekundären krankhaften Zuständen des Gehirnes, beispielsweise  
während oder nach cerebralen Vasospasmen, Migräne, Spastizität Hypoxie und/oder  
Anoxie nicht vorher genannter Genese, perinataler Asphyxie, Autoimmunerkrankungen,  
Stoffwechsel- und Organerkrankungen, die mit einer Schädigung des Gehirnes  
einhergehen können sowie Schädigungen des Gehirnes  
20     infolge primärer Gehirnerkrankungen beispielsweise Krampfleiden und artero-  
und/oder arteriosklerotischer Veränderungen. Zur Behandlung chronischer oder  
psychiatrischer Leiden wie beispielsweise Depression neurodegenerativer Erkrän-  
kungen wie beispielsweise Alzheimersche, Parkinsonsche oder Huntingtonsche Erkrän-  
kung, Multiple Sklerose, amyotrophische laterale Sklerose, Neurodegeneration durch  
25     akute und/oder chronische virale oder bakterielle Infektionen und Multiinfarktdemenz.

Darüber hinaus können sie in Arzneimitteln eingesetzt werden zur Behandlung von  
Schmerzzuständen, Emesis, Übelkeit, Glaukom, Asthma, Anorexie, Konvulsionen,  
Rheuma, Sedation und Bewegungsstörungen.

Die erfindungsgemäßen Substanzen eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen, die durch bakterielle und/oder virale Infektion verursacht werden, die auf direkte und/oder indirekte Veränderungen des Immunsystems bzw. auf Fehlsteuerungen unter Mitwirkung des Immunsystems beruhen, wie z.B. bei lokalen oder systemischen Autoimmunerkrankungen (z.B. Lupus erythematodes in allen seinen Varianten), entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten Erkrankungen der Gelenke (z.B. primär chronische Polyarthrit, traumatisch bedingten Entzündungen), entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten Erkrankungen des Knochen- und Muskelapparates, entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten krankhaften Prozessen der inneren Organe (z.B. Morbus Crohn, Glomerulonephritis) und der äußeren Organe (z.B. allergische Reaktionen durch aerogene Aufnahme von Antigenen) und des zentralen Nervensystems (z.B. Multiple Sklerose, Morbus Alzheimer, psychiatrische Erkrankungen) sowie der Sinnesorgane, primären und/oder sekundären und/oder autoimmunologischen Erkrankungen des blutbildenden Systems und des Immunsystems (z.B. Abstoßungsreaktionen, AIDS) selbst, sowie bei Hauterkrankungen entzündlicher und/oder immunologischer Genese bei Mensch und Tier. Ferner wirken diese Substanzen bei den indirekten Symptomen dieser Erkrankungen wie z.B. Schmerz.

Bevorzugt ist ihre Verwendung zur Behandlung von Schmerz, Spastizität, cerebralen Ischämien und Schädel/Hirn-Trauma.

Zur Löslichkeitsbestimmung wurde eine Fällungsmethode herangezogen:

10 mg der Testsubstanz werden in 50 µl DMSO vollständig gelöst (Stammlösung). Von dieser Lösung gibt man 20 µl in 2000 µl physiologische Kochsalzlösung. Diese Lösung wiederum wird zur Equilibrierung bei 25°C im Thermomixer Comfort (Fa. Eppendorf) bei 1400 rpm 1 Stunde geschüttelt.

Die ausgefallenen Teile der Testsubstanz werden mit der Biofuge 15 Fa. Heraeus 5 min bei 14000 rpm abzentrifugiert. 1300 µl des Überstandes werden erneut mit der Microfuge Fa. Beckmann bei 45000 rpm = 125000g zentrifugiert.

10 µl dieses Zentrifugationsüberstandes werden nun mit 1000µl DMSO verdünnt und diese Lösung an der HPLC gemessen. (FA. Hewlett Packard 1090, Methode: Gradient von 100% PBS-Puffer pH=4 innerhalb von 15 min auf 10% Puffer/90% Acetonitril, Säule: RP18)

5 Die gemessene Peakfläche der HPLC-Messung wird mit einer Eichgerade auf die Substanzkonzentration umgerechnet. Für die Eichgerade werden 20µl der Stammlösung sukzessiv mit DMSO so verdünnt, daß 5 Konzentrationen von 2.5 mg/l bis 2000mg/l entstehen. Diese Lösungen werden ebenfalls an der HPLC gemessen (Methode s. o.) und die Peakflächen gegen die Konzentrationen aufgetragen.

10

Nach dieser Löslichkeitsbestimmungsmethode hatte das Beispiel 5 eine Löslichkeit von 720 mg/l.

### CB1-Luciferase Reportergen Test

15

#### 1. Klonierung des Ratten Cannabinoid Rezeptors CB1

Gesamt-RNA aus Ratten-Hirn (das Gewebe wurde frisch getöteten Tieren entnommen und in flüssigem Stickstoff schockgefroren) wurde durch saure Guanidinium-Thiocyanat/Phenol/Chloroform-Extraktion (J. Biol. Chem. 1979, 18, 5294) isoliert und  
20 mittels reverser Transkriptase und Random-Primern (jeweils von Invitrogen) in cDNA überführt. Die Polymerase Ketten Reaktion (PCR, Bedingungen: 4 min 94°C, 1x; 1 min 94°C; 2 min 53°C; 1 min 72°C, 50 Zyklen; 1 min 94°C, 2 min 53°C, 4 min 72°C, 1x) wurde in einem Perkin Elmer Thermocycler mit dem Enzym Taq  
25 Polymerase (Perkin Elmer) durchgeführt; die eingesetzten Oligonukleotid-Primer (Basen 99 bis 122: 5'→3', "down"; 1556-1575: 3'←5', "up") waren von der publizierten Sequenz des Ratten Cannabinoid- Rezeptors (Nature 1990, 346, 561) abgeleitet und wurden auf einem DNA Synthesizer, Modell 1380 der Fa. Applied Biosystems, synthetisiert. Ein Teil der PCR-Reaktion wurde in einem 1 %igen Agarose-Gel in 1x  
30 TBE-Puffer aufgetrennt und anschließend mit Ethidium-Bromid angefärbt, wobei nur eine Bande mit der erwarteten Länge sichtbar war (etwa 1,5 kb). Dieses PCR-Produkt



wurde in den TA-Cloning Vektor (Invitrogen) subkloniert und die Nukleotid-Sequenz des Inserts mit T7DNA Polymerase (Sequenase, USA/Amersham) durch die Dideoxynukleotid-Kettenabbruch-Reaktion bestimmt. Das Insert besitzt eine Länge von 1477 Basenpaaren und enthält ein offenes Leseraster von 1419 Basenpaaren was  
5 einem Protein von 473 Aminosäuren entspricht. Die Anzahl der Basenpaare, die Position des offenen Leserasters und die Anzahl der Aminosäuren stimmen mit der publizierten Sequenz überein. Computer-Analysen wurden mit Hilfe der GCG Software Suite (Genetic Computer Group) durchgeführt. Das cDNA Insert wurde nach Partialverdauung mit HindIII und NotI (Biolabs) in den Expressionsvektor pRc/CMV  
10 (Invitrogen) subkloniert. Dieses Konstrukt (Plasmid CMV-RH) wurde für Transfektions-Experimente eingesetzt.

## 2. Stabile Transfektion der CHO<sub>luc9</sub> Reporter Zellen

15 CHO<sub>luc9</sub> Zellen wurden in 50 % Dulbecco's modifiziertem Eagle Medium / 50 % F-12 (DMEM/F12) gezüchtet, das 10 % foetales Kälberserum (FCS) enthielt. Transfektionen wurden in 6-well Platten angesetzt. 7,5 µg Qiagen-gereinigte CMV-RH Plasmid DNA wurde pro 105 Zellen mit dem DOTAP Transfektions System  
zugegeben, entsprechend dem Versuchsprotokoll des Herstellers (Boehringer  
20 Mannheim). Transfizierte Zellen wurden mit 1 mg/ml G418 selektioniert und Einzelklone wurden durch Limiting Dilution auf 96-well Platten erhalten. Zell-linien, die den Cannabinoid-Rezeptor exprimieren, wurden nach Inkubation mit dem Cannabinoid-Rezeptor Agonisten, WIN-55,212-2, in Gegenwart von Forskolin an der Hemmung der Reporter-Expression identifiziert. Mehrere stabil transfizierte und  
25 subklonierte Zelllinien wurden mittels RT-PCR, wie unter 1. beschrieben, weiter charakterisiert.

## 3. Test-Optimierung und pharmakologische Charakterisierung der CHO<sub>CB1</sub> Reporter-Zelllinie

Der Luciferase-Test wurde mit dem Ziel hoher Sensitivität und Reproduzierbarkeit, geringer Varianz und guter Eignung für die Durchführung auf dem Robotersystem optimiert durch Variation mehrerer Testparameter, wie z.B. Zelldichte, Dauer der Anzuchtphase und der Testinkubation, Forskolin-Konzentration, Medium-Zusammensetzung. Zur pharmakologischen Charakterisierung der Zellen und zum Roboter-  
5 gestützten Substanz-Screening wurde das folgende Testprotokoll verwendet: Die Stammkulturen wurden in 50 % Dulbecco's modifiziertem Eagle Medium / 50 % F-12 (DMEM/F12) mit 10 % FCS bei 37°C unter 10 % CO<sub>2</sub> gezüchtet und jeweils nach 2 bis 3 Tagen 1:10 gesplittet. Testkulturen wurden mit 5000 Zellen pro Napf in 96-well  
10 Platten ausgesät und 70 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wurden die Kulturen vorsichtig mit Phosphat-gepufferter Saline gewaschen und mit serumfreiem Ultra-CHO Medium (Bio-Whittaker) rekonstituiert. Die in DMSO gelösten Substanzen wurden 1 x in Medium verdünnt und zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonzentration im Testansatz: 0,5 %). 20 Minuten später wurde Forskolin  
15 zugegeben und die Kulturen anschließend 3 Stunden im Brutschrank bei 37°C inkubiert. Danach wurden die Überstände entfernt und die Zellen durch Zugabe von 25 µl Lysereagens (25 mM Triphosphat, pH 7,8 mit 2mM DTT, 10 % Glycerin, 3 % TritonX100) lysiert. Direkt danach wurde Luciferase Substrat Lösung (2,5mM ATP, 0,5 mM Luciferin, 0,1 mM Coenzym A, 10mM Tricin, 1,35mM MgSO<sub>4</sub>, 15mM DTT, pH 7,8) zugegeben, kurz geschüttelt, und die Luciferase-Aktivität mit einem  
20 Hamamatzu Kamerasystem gemessen.

Zur Inaktivierung von G<sub>i</sub>-Proteinen wurden die Testkulturen vor dem Test für 16 Stunden mit 5 ng/ml (Endkonz.) Pertussis Toxin behandelt.

25

Die IC<sub>50</sub>-Werte wurden mit dem Programm GraphPadPrism berechnet (Hill-Gleichung, speziell: one-site competition).

Aktivität im Ratten CB1-Rezeptor-Luciferase Rezeptorgen Test

30

Beispiel	IC <sub>50</sub> (nmol/l)
1	0,35
2	0,13
5	0,11
6	0,85
7	0,4
8	0,2

### hCB2-Luciferase Reportergergen Test

- 5 CHO<sub>luc9</sub> Zellen wurden mit dem humanen CB2-Rezeptor stabil transfiziert. Transfektion, Klonselektion und Testentwicklung wurden analog zu den Arbeiten mit dem Ratten CB1-Rezeptor durchgeführt. Das folgende Testprotokoll wurde zur pharmakologischen Charakterisierung der Zellen und zur Substanz-Testung verwendet:
- 10 Die Stammkulturen wurden in 50% Dulbecco's modifizierten Eagle Medium/50% F-12 (DMEM/F12) mit 10% FCS bei 37°C unter 10% CO<sub>2</sub> gezüchtet und jeweils nach 2 bis 3 Tagen 1:10 gesplittet. Testkulturen wurden mit 5000 Zellen pro Napf in 96-well-Platten in DMEM/F12 Medium mit 5 % FCS ausgesät und 70 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wurde das Medium von den Kulturen entfernt und durch serumfreies
- 15 Ultra-CHO Medium (Bio-Whittaker) ersetzt. Die in DMSO gelösten Substanzen (200x Endkonzentration) wurden zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonz. im Testansatz: 0,5%) und 20 min später wurde Forskolin zugegeben. Anschließend wurden die Kulturen 3,5 Stunden im Brutschrank bei 37°C inkubiert. Danach wurden die Überstände entfernt und die Zellen durch Zugabe von 25 µl Lysereagens (25 mM
- 20 Trisphosphat, pH 7,8 mit 2 mM DTT, 10 % Glycerin, 3 % Triton X100) lysiert. Direkt anschließend wurden 50 µl Luciferase Substrat Lösung, doppelt konzentriert, (5 mM ATP, 1 mM, Luciferin, 0,2 mM Coenzym A, 10 mM Tricin, 1,35 mM MgSO<sub>4</sub>, 15 mM

DTT, pH 7,8) zugegeben, kurz geschüttelt, und die Luciferase-Aktivität mit einem Photomultiplier-Kamera-Meßsystem (Hamamatzu) bestimmt.

Die  $IC_{50}$ -Werte wurden mit dem Program GraphPad Prism™ berechnet (Hill-Gleichung; speziell: one site competition).

### Bindungsstudien an Ratten Cortex Membranen

Membranprotein wird nach Standardmethoden aus unterschiedlichen Geweben bzw. von Zellen präpariert. Puffer, markierter Ligand, DMSO oder Testsubstanz werden zusammenpipettiert, anschließend werden 100 µg Protein hinzugegeben, die Mischung gut vermischt und 60 min bei 30°C im Wasserbad inkubiert. Nach Ablauf der Inkubationszeit wird die Reaktion durch Zugabe von eiskaltem Inkubationspuffer in jedes Röhrchen gestoppt. Nach Abfiltrieren wird mit 3/4 ml Inkubationspuffer nachgewaschen. Die Filter werden in Minivials überführt, die Radioaktivität wird in einem Flüssigszintillationszähler bestimmt.

### Inhibition der Glutamat-Freisetzung

Nach Dekapitieren einer Ratte wird der Schädel eröffnet, das Gehirn herausgehoben und entlang der Mittelfurche durchschnitten. Der Hippocampus wird freipräpariert, vom restlichen Gewebe getrennt, in 350 µm dicke Schnitte geschnitten und für 60 min in Siebgefäßen bei 37°C inkubiert. Gefolgt von Basalwert und Stimulation 1 mit 75 mM KCl (S1) werden die Schnitte mit Testsubstanz inkubiert und dann die Stimulation mit KCl und Testsubstanz (S2) wiederholt. Die Glutamat-Konzentration der zu untersuchenden Proben wird dann über eine enzymatische Reaktion (GLDH) und fluorometrischer Messung von NADH gemessen. Anhand einer Eichkurve wird der Glutamatgehalt der Probe bestimmt, und unter Kenntnis des Proteingehaltes kann der Glutamatgehalt/mg Protein errechnet werden. Verglichen wird das Verhältnis S2/S1, Glutamat-Freisetzungsinhibitoren reduzieren dieses Verhältnis konzentrationsabhängig.

Mit der folgenden Testmethode kann die *in vitro*-Umwandlung der erfindungsgemäßen Aminosäureester in die entsprechenden Alkohole bestimmt werden.

5     Bestimmung der Stabilität von Substanzen im Blut verschiedener Spezies  
      (Ratte, Hund, Human)

**Prinzip der Methode**

Die Testsubstanz wird in heparinisiertem Blut jeder Testspezies inkubiert. Zu  
10     geeigneten Zeitpunkten werden Aliquote des Ansatzes entnommen und in eine  
      Acetonitrilvorlage pipettiert. Nach Zentrifugation wird der Überstand eingedampft  
      und der Rückstand in einem für die Analytik geeigneten Lösungsmittel  
      aufgenommen.

15

**Material**

Laborzentrifuge:	Sigma 4K10 (Sigma Laborzentrifugen, Osterode, Germany)
Schüttler:	KS500 (Janke und Kunkel, IKA Labortechnik, Staufen, 20     Germany)
Wasserbad, Thermomix®	1442D (Braun-Melsungen, Melsungen, Germany)
Abdampfvorrichtung	BAYER AG

25

**Durchführung**

Zur Bestimmung der Stabilität einer Testsubstanz *in vitro* wird die Substanz, die in  
einem kleinen Volumen eines geeigneten Lösungsmittels gelöst ist, in einer  
Konzentration von z.B.  
30     2 µg/ml in 5 ml Blut bei 37 °C über 5 Stunden inkubiert. Zu geeigneten Zeitpunkten  
      werden 100 µl des Ansatzes zu 500 µl Acetonitrilvorlage pipettiert und gemischt. Nach

Zentrifugation bei 3000 rpm wird der Überstand entnommen und in einem Wasserbad bei

40 °C zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einem für die Analytik geeigneten Lösungsmittel aufgenommen.

5

Lösungsmittel: 10 µl EtOH / 5 ml Blut

Schüttlergeschwindigkeit: 250 rpm

Zentrifugation 3000 rpm

Zentrifugationszeit: 10 min

10 

Blutvolumen: 5 ml

Blutaliquote: 100 µl

Inkubationszeiten: 0, 2, 5, 10, 15, 30, 45 Minuten, 1, 2, 3, 5 Stunden

15

Mit den folgenden Testmethoden können die *in vivo*-Umwandlung der erfindungsgemäßen Aminosäureester in die entsprechenden Alkohole bestimmt werden.

### Pharmakokinetik der Substanzen in der Ratte

#### **1. Intravenöse Infusion**

20

Die Substanz wird über einen Venenkatheter (Introcan®, 22G1, Braun, Melsungen, Germany) über eine laterale Schwanzvene direkt in den Blutstrom infundiert. Für die exakte Verabreichung der gewählten Dosis und des Volumens wird eine kalibrierte 10 ml Spritze verwendet. Für die Infusion wird die Pumpe Nr.540210 von TSE, Bad Homburg, FRG benutzt.

25

#### **2. Probennahme und Aufarbeitung**

##### **Blut und Plasma**

Blutproben werden von katheterisierten Tieren (Vena jugularis) in heparinisierten Röhrchen gesammelt. Das Blut wird zentrifugiert und das Plasma auf geeignete

Weise für die Analytik vorbereitet. Das Plasma wird bis zur Analytik bei  $< -15\text{ }^{\circ}\text{C}$  aufbewahrt.

### Pharmakokinetik der Substanzen im Hund

5

#### **1. Intravenöse Infusion**

Nach Kannülierung einer oberflächlichen Vene am Vorder- oder Hinterlauf wird die Substanz direkt in den Blutstrom infundiert. Der Venenkatheter (z.B. Introcan® 20 G / 1¼, B. Braun, Melsungen, Germany) wird mit einer kalibrierten Spritze, welche an der Infusionspumpe befestigt ist, verbunden.

10

#### **2. Probennahme und Aufarbeitung**

##### **Blut und Plasma**

Blutproben werden durch Punktion einer oberflächlichen Vene am Vorder- oder Hinterlauf oder einer Jugularvene entnommen. Die für die Infusion benutzte Extremität wird für die Blutentnahme nicht verwendet. Das Blut wird zentrifugiert und das Plasma bis zur Analytik bei  $< -15\text{ }^{\circ}\text{C}$  aufbewahrt.

15

### Hypothermie

20

#### **1. Agonismus Prüfung:**

Fünf Minuten nach Bestimmung der Basal-Körpertemperatur via Oesophagus Temperatursonde wird die Prüfsubstanz (i.v.) appliziert. Eine Kontrollgruppe erhält, ebenfalls i.v., nur das Lösungsmittel der Prüfsubstanzen. Die Körpertemperatur wird 7,5, 15, 30 und 60 Minuten nach i.v.-Applikation gemessen. Die Gruppengröße pro Dosis beträgt 5-7 Tiere (Ratten).

25

**2. Antagonismus Prüfung:**

60 Minuten vor Prüfsubstanz Applikation wird der spezifische CB1 Antagonist SR 141716A, der Kontrollgruppe nur das Lösemittel (Solutol/0,9% NaCl) intraperitoneal appliziert. Die basale Körpertemperatur wird fünf Minuten vor Applikation von SR 141716A via Oesophagus Temperatursonde gemessen. Das weitere Vorgehen entspricht der Methode "Agonismus Prüfung". Die Gruppengröße pro Dosis beträgt 5-7 Tiere (Ratten).

**Ratten Hypothermie - Agonismus Prüfung**

Beispiel	ED <sub>1°C</sub> <sup>a)</sup> [mg/kg]
5	0,03

- a) Effektive Dosis für 1°C Körpertemperatur-Reduktion  
 b) Die Hypothermie wird durch Applikation des spezifischen CB1-Antagonisten SR 141716 A signifikant reduziert (siehe Methode "Antagonismus Prüfung")

**15 Permanente focale cerebrale Ischämie bei der Ratte (MCA-O)**

Unter Isofluran Anästhesie wird die Arteria cerebri media einseitig freipräpariert mittels Elektrokoagulation diese und deren Nebenäste irreversibel verschlossen. Als Folge des Eingriffs entsteht ein cerebraler Infarkt. Während der Operation wird die Körpertemperatur des Tieres auf 37°C gehalten. Nach Wundverschluß und Abklingen der Narkose werden die Tiere wieder in ihren Käfig entlassen. Die Substanzapplikation erfolgt nach unterschiedlichen zeitlichen Schemata und über unterschiedliche Applikationswege (i.v, i.p.) nach der Okklusion. Die Infarktgröße wird nach 7 Tagen bestimmt. Dazu wird das Gehirn entnommen, histologisch aufgearbeitet und mit Hilfe eines computergestützten Auswertsystemes das Infarktvolumen bestimmt.



### Subdurales Hämatom bei der Ratte (SDH)

Unter Anästhesie wird den Tieren einseitig subdural Eigenblut injiziert. Unter dem Hämatom bildet sich ein Infarkt. Die Substanzapplikation erfolgt nach unterschiedlichen zeitlichen Schemata und über unterschiedliche Applikationswege (i.v., i.p.). Die Bestimmung der Infarktgröße erfolgt wie beim Modell der Permanenten focalen Ischämie bei der Ratte (MCA-O) beschrieben.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiertmitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,01 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des

- Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament , der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die
- 5     genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

AusgangsverbindungenBeispiel 1A

## 5 Thiocyanäure-4,4,4-trifluorbutylester



10 Eine gerührte Lösung von 4,4,4-Trifluorbutanol (35 g; 0,027 mol) und Triethylamin (28,3 g; 0,280 mol) in 200 ml Dichlormethan wurde bei 0°C tropfenweise mit einer Lösung von Methansulfonsäurechlorid (32,1 g; 0,280 mol) in 100 ml Dichlormethan versetzt. Nach Ende der Zugabe wurde weitere 30 min gerührt, dann auf Eis gegossen und anschließend die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Es  
15 wurden 55 g rohes 4,4,4-Trifluorbutyl-methansulfonat als oranges Öl erhalten.

Das Mesylat (55 g) wurde mit Natriumthiocyanat (30,6 g; 0,30 mol) in Aceton (300 ml) 6 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde die Mischung auf Eis gegossen, die Phasen getrennt und die organische über  
20 Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Aufkonzentrieren unter vermindertem Druck wurden 41 g (89 % d.Th.) Thiocyanäure-4,4,4-trifluorbutylester als Öl erhalten.

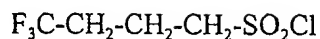
$^{19}\text{F}$ -NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\text{CFCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: -66,3

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  [ppm]: 2,15 (m, 2H); 2,3 (m, 2H); 3,05 (t, J = 7,1  
25 Hz, 2H)

**Beispiel 2A**

4,4,4-Trifluorbutansulfonsäurechlorid

5



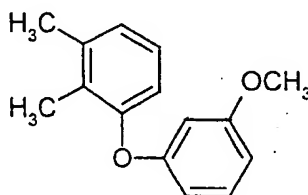
In eine Lösung von Beispiel 1 A (40 g; 0,236 mol) in wäßriger Essigsäure (150 ml Essigsäure und 70 ml Wasser) wurde bei 20 bis 40°C Chlor eingeleitet und der Fortschritt der Reaktion gaschromatographisch verfolgt. Als die Chlorierung vollständig war, wurde der Überschuß Chlor mittels Durchleitung eines Stickstoffstromes verdrängt, 200 ml Wasser zugefügt und die Reaktionsmischung mit Dichlormethan mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, davon abfiltriert und unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Man erhielt 44 g (89 % d.Th.) 4,4,4-Trifluorbutansulfonsäurechlorid als gelbes Öl.

15

<sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>; CFCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: -66,65 (t, J = 10 Hz)<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ [ppm]: 3,8 (m, 2H); 2,35 (m, 4H)**Beispiel 3A**

20

3-(2,3-Dimethylphenoxy)-anisol



25

Eine Lösung von 2,3-Dimethylphenol (341,0 g; 2,79 mol) und 3-Bromanisol (548,2 g; 2,93 mol) in Pyridin (3000 ml) wird mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (771,5 g; 5,58 mol) und Kupfer-(II)-oxid (44,4 g; 0,56 mol) versetzt und unter Argon 36 h unter Rückfluß gerührt. Nach Zugabe von Kupfer-(II)-oxid (20 g; 0,25 mol) wird weitere 24 h unter Rückfluß

gerührt. Der Ansatz wird nach dem Abkühlen filtriert, der Rückstand mit Dichlormethan gewaschen und das Filtrat wird i.V. eingeeengt. Der Rückstand wird in Diethylether (3000 ml) aufgenommen und mit Wasser (300 ml) gewaschen. Ausgefallener Feststoff wird abgesaugt und nach Phasentrennung wird die  
5 organische Phase mit 2 N HCl (3 x 300 ml), Wasser (300 ml), 10% Natronlauge (3 x 300 ml) und Wasser (300 ml) gewaschen. Die Etherphase wird getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und i.V. eingeeengt. Der Rückstand wird i.V. destilliert.

Ausbeute: 441,5 g (68% d.Th.)

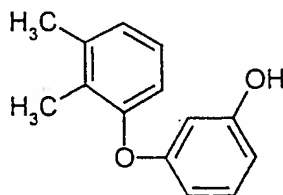
Sdp.:  $112^\circ\text{C}$  / 0,1 mbar

10 MS (DCI,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 246$  ( $\text{M} + \text{NH}_4$ )

#### Beispiel 4A

3-(2,3-Dimethylphenoxy)-phenol

15



Beispiel 3A (109,6 g; 480 mmol) wird in 48 % wäßrigem Bromwasserstoff (900 ml) und Essigsäure (1500 ml) vorgelegt und über Nacht unter Rückfluß gerührt.  
20 Anschließend wird der Ansatz im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol:EE (10:1) chromatographiert.

25 Ausbeute: 86,5 g (83 % d.Th.)

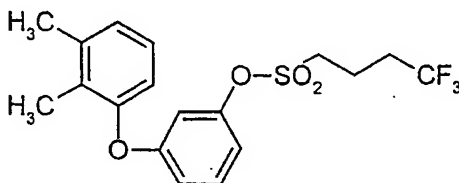
$R_f = 0,15$  (Toluol)

MS (ESI):  $m/z = 215$  ( $\text{M} + \text{H}$ )

**Beispiel 5A**

4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(2,3-dimethyl-phenyloxy)-phenylester

5

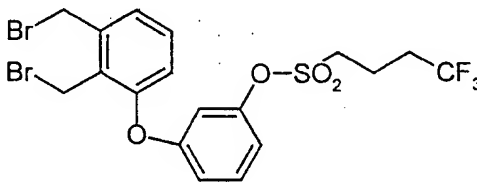


Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 4A (4,54 g; 21,2 mmol).

10 Ausbeute: 7,80 g (95% d.Th.)

 $R_f = 0,51$  (Toluol)MS (DCI /  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 406$  ( $\text{M} + \text{NH}_4$ )**Beispiel 6A**

15

4,4,4-Trifluormethyl-1-butansulfonsäure-3-(2,3-bis-brommethylphenyloxy)-phenyl-  
ester

20

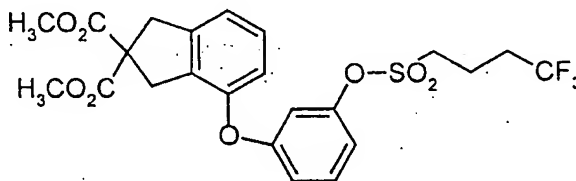
Eine Lösung von Beispiel 5A (6,76 g; 17,4 mmol) in Tetrachlorkohlenstoff (150 ml) wird mit N-Bromsuccinimid (6,50 g; 36,5 mmol) versetzt, auf Rückfluß erhitzt und unter Rühren 5 h mit einer 300 W-Lampe bestrahlt. Nach dem Abkühlen wird ausgefallenes Succinimid abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol chromatographiert. Man erhält ein Gemisch

25

(ca. 5:1) von Beispiel 6A und 4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(2-Brommethyl-3-dibrommethylphenoxy)-phenylester (9,9 g), das ohne weitere Reinigung weiter verwendet wurde.

## 5 Beispiel 7A

4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(2,2-bis-methoxycarbonyl-indanyl-4-oxy)-phenylester



10

Das in Beispiel 6A erhaltene ca. 5:1-Gemisch von 4,4,4-Trifluor-1-butan-sulfonsäure 3-(2,3-bis-brommethylphenoxy)-phenylester und 4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(2-Brommethyl-3-dibrommethylphenoxy)-phenylester (6,00 g) wird in 2-Butanon (150 ml) gelöst. Nach Zugabe von Malonsäuredimethylester (1,136 g; 8,6 mmol) und Kaliumcarbonat (5,35 g; 38,7 mmol) wird das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen werden die nicht gelösten Salze abgesaugt und das Filtrat i.V. eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (20:1) chromatographiert.

20 Ausbeute: 1,95 g (35% d.Th.)  
 $R_f = 0,45$  (Toluol : Ethylacetat = 20:1)  
MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 534$  ( $\text{M} + \text{NH}_4$ )

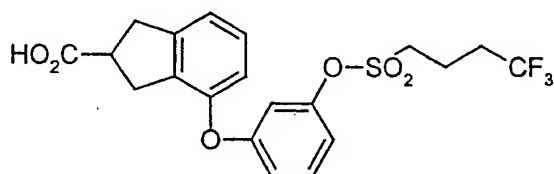
Als Nebenprodukt wird 4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure 3-(1-Brom-2,2-bis-methoxycarbonyl-indanyl-4-oxy)-phenylester (0,82 g; 16% d.Th.;  $R_f = 0,52$  (Toluol : Ethylacetat = 20:1); MS (DCI /  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 612, 614$  ( $\text{M} + \text{NH}_4$ ) erhalten.

25

Beispiel 8A

(R,S)-4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(2-hydroxycarbonyl-indanyl-4-oxy)-phenylester

5



Eine Lösung von Beispiel 7A (66,0 g; 128 mmol) in Essigsäure (900 ml) und Bromwasserstoff; 48%ig in Wasser (350 ml) wird 5,5 h unter Argon zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird der Ansatz im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser (1 x 250 ml; 2 x 150 ml) gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt.

10

Ausbeute: 55,4 g (88% d.Th.)

Gehalt nach HPLC : 90 Fl-%

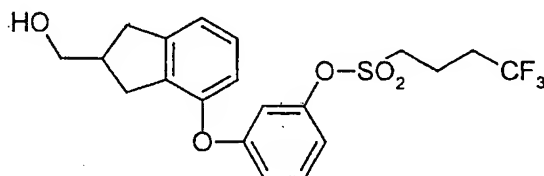
15

MS (DCI,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 462$  ( $\text{M} + \text{NH}_4$ )

Beispiel 9A

(R,S)-4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(2-hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-phenylester

20



Zur Lösung von Beispiel 8A (53,9 g; 109 mmol; 90%ig nach HPLC) in THF (1500 ml) tropft man Boran-Dimethylsulfid-Komplex, 2 M in THF (63,0 ml; 126 mmol)

25



bei RT unter Argon zu und läßt noch 1 h bei RT nachrühren. Nach Zugabe von Wasser (8 ml) wird das THF i.V. abgezogen, der Rückstand in Ethylacetat (800 ml) aufgenommen und mit Wasser (2 x 150 ml) gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (10:1) chromatographiert.

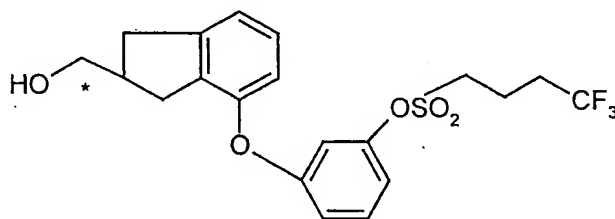
Ausbeute: 34,0 g (72% d.Th.)

$R_f = 0,39$  (Tol : EE = 3:1)

MS (DCI,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 448$  ( $\text{M} + \text{NH}_4$ )

#### 10 Beispiel 10A und 11 A

(S)- und (R)-1-(4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(2-hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-phenylester



(S)-(+)-Enantiomer A (Beispiel 10A) und (R)-(-)-Enantiomer B (Beispiel 11A)

Die Verbindung aus Beispiel 9A (490 mg; 1,14 mmol) wird mittels präparativer HPLC (Chiracel OD, 10  $\mu\text{m}$ , 250 x 20 mm, Fluß 10 ml/min, Laufmittel 80 %, Petroleumbenzin 40-70°C / 20 % Isopropanol, T = 10°C) in das (S)-Enantiomere (Beispiel 10A) und das (R)-Enantiomere (Beispiel 11A) getrennt.

Beispiel 10A:

Ausbeute: 111 mg (23 % d. Th.)

Smp.: 60-61°C

Retentionszeit: 12,5 min

$[\alpha]_D^{20}$  (c = 1, MeOH) = + 10,70

Die absolute (S)-Konfiguration von Beispiel 10A wurde durch Röntgenstrukturanalyse ermittelt.

Beispiel 11A:

Ausbeute: 105 mg (21 % d. Th.)

5 Smp.: 60-61°C

Retentionszeit: 15,4 min

$[\alpha]_D^{20}$  (c = 1, MeOH) = - 10,35

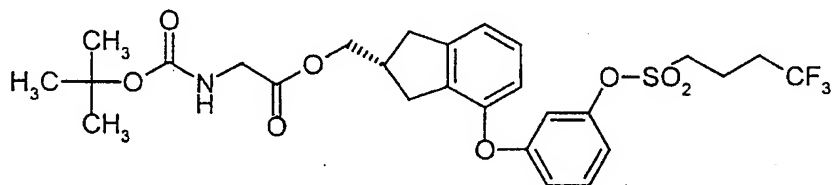
### Herstellungsbeispiele

10

#### Beispiel 1

(R)-4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-[2-(N-tert.-butyloxycarbonylglycinyloxy)methyl-indanyl-4-oxy]-phenylester

15



20

Zur Lösung des Beispiels 11A (565 mg; 1,31 mmol) in Dichlormethan (20 ml) gibt man unter Eiskühlung unter Argon N-tert-Butyloxycarbonylglycin (230 mg; 1,31 mmol), N-Ethyl-N'-3-(dimethylaminopropyl)-carbodiimid Hydrochlorid (277 mg; 1,44 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (16 mg; 0,13 mmol) und läßt 18 h bei RT nachrühren. Anschließend wird der Ansatz mit Dichlormethan (30 ml) verdünnt, mit Wasser (60 ml), ges. wäßriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (60 ml) und Wasser (60 ml) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i.V. eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Tol : EE = 10:1 chromatographiert.

25

Ausbeute: 651 mg (85% d.Th.)

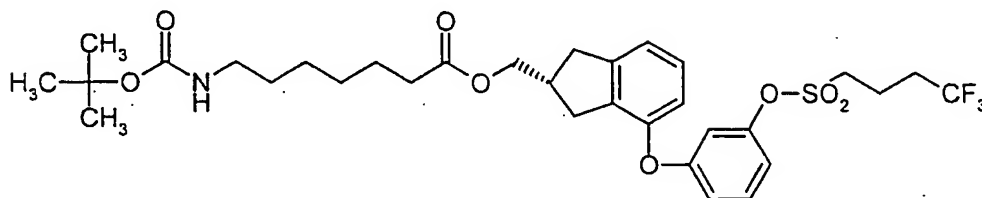
R<sub>f</sub> = 0,39 (Tol : EE = 5:1)

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z = 605 (M+NH<sub>4</sub>)

**Beispiel 2**

(R)-4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-[2-(7-N-tert.-butyloxycarbonylamino-heptanoyloxymethyl)-indanyl-4-oxy]-phenylester

5



Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Herstellung des Beispiels 12A ausgehend von Beispiel 11A (196 mg; 0,46 mmol) und 7-N-tert.-Butyloxycarbonylamino-heptansäure (285 mg; 1,16 mmol).

10

Ausbeute: 265 mg (87% d.Th.)

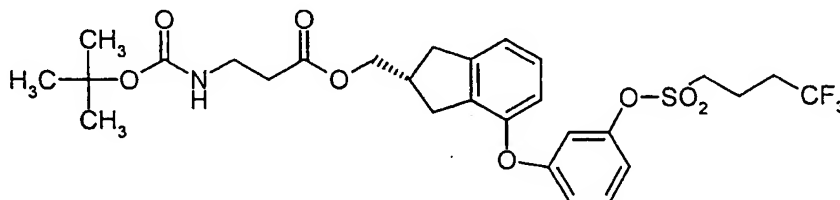
$R_f = 0,19$  (Tol : EE = 10:1)

MS (DCI,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 675$  ( $\text{M} + \text{NH}_4$ )

15

**Beispiel 3**

(R)-4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-[2-(3-N-tert.-butyloxycarbonylamino-propanoyloxymethyl)-indanyl-4-oxy]-phenylester



20

Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 11A (600 mg; 1,39 mmol) und N-tert-Butyloxycarbonyl- $\beta$ -alanin (290 mg; 1,53 mmol).

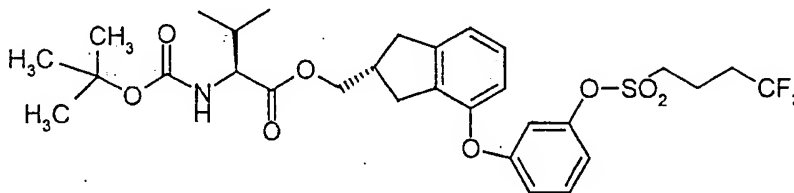
Ausbeute: 499 mg (59% d.Th.)

$R_f = 0,41$  (Tol : EE = 5:1)

MS (ESI):  $m/z$  602 (M+H)

5 **Beispiel 4**

(R)-4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-[2-((S)-N-tert.-butyloxycarbonylvalinyl)-indanyl-4-oxy]-phenylester



10

Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 11A (600 mg; 1,39 mmol) und N-tert.Butyloxycarbonyl-(S)-valin (394 mg; 1,86 mmol).

15 Ausbeute: 745 mg (85% d.Th.)

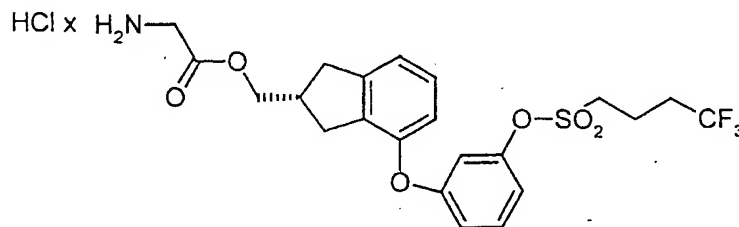
$R_f = 0,58$  (Tol : EE = 5:1)

MS (ESI):  $m/z$  652 (M+Na)

**Beispiel 5**

20

(R)-4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(2-glycinyloxymethyl-indanyl-4-oxy)-phenylester Hydrochlorid



Zu einer Lösung von Beispiel 1 (537 mg; 0.91 mmol) in 1,4-Dioxan (4 ml) wird eine Lösung von 4 N HCl in 1,4-Dioxan (5 ml) bei RT unter Argon getropft. Man läßt über Nacht bei RT rühren, zieht das Lösungsmittel i.V. ab und verreibt den Rückstand mit Diethylether/Petrolether.

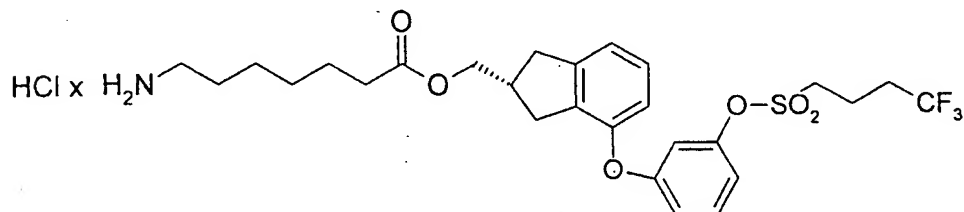
Ausbeute: 479 mg (100% d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 488$  (M+H)

$R_f = 0.21$  (Dichlormethan : Methanol : Triethylamin = 20 : 1 : 0,2)

#### 10 Beispiel 6

(R)-4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-[2-(7-aminoheptanoyloxymethyl)-indanyl-4-oxy]-phenylester Hydrochlorid



15

Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Herstellung des Beispiels 5 ausgehend von Beispiel 2 (225 mg; 0.34 mmol) .

Ausbeute: 202 mg (99% d. Th.)

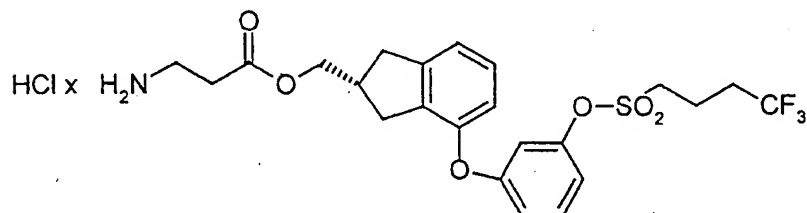
MS (ESI):  $m/e = 558$  (M+H)

20  $R_f = 0.19$  (Dichlormethan : Methanol : Triethylamin = 20 : 1 : 0,2)

**Beispiel 7**

(R)-4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-[2-(3-aminopropanoyloxymethyl)-indanyl-4-oxy]-phenylester Hydrochlorid

5



Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Herstellung des Beispiels 5 ausgehend von Beispiel 3 (417mg; 0,69mmol).

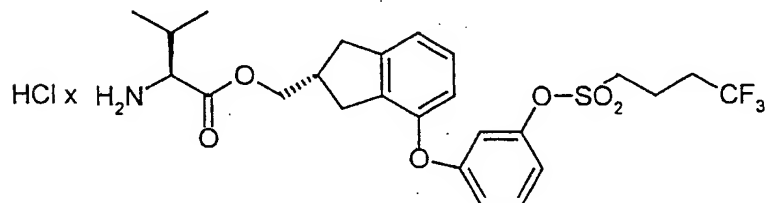
Ausbeute: 374mg (100% d. Th.)

10 MS (DCI/NH<sub>3</sub>): m/z = 502 (M+H)

R<sub>f</sub> = 0.19 (Dichlormethan : Methanol : Triethylamin = 20 : 1 : 0,2)

**Beispiel 8**

15 (R)-4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-[2-((S)-valinyloxymethyl)-indanyl-4-oxy]-phenylester Hydrochlorid



20 Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 5 ausgehend von Beispiel 4 (706mg; 1,12mmol).

Ausbeute: 621 mg (98% d. Th.)

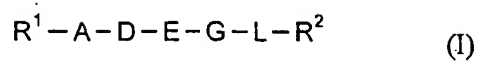
MS (DCI/NH<sub>3</sub>): m/z = 530 (M+H)

R<sub>f</sub> = 0.30 (Dichlormethan : Methanol : Triethylamin = 20 : 1 : 0,2)

Patentansprüche

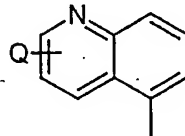
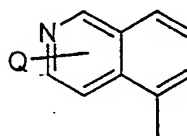
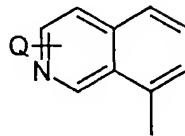
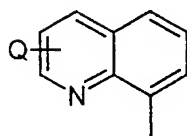
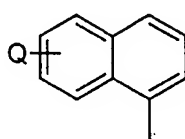
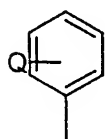
## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

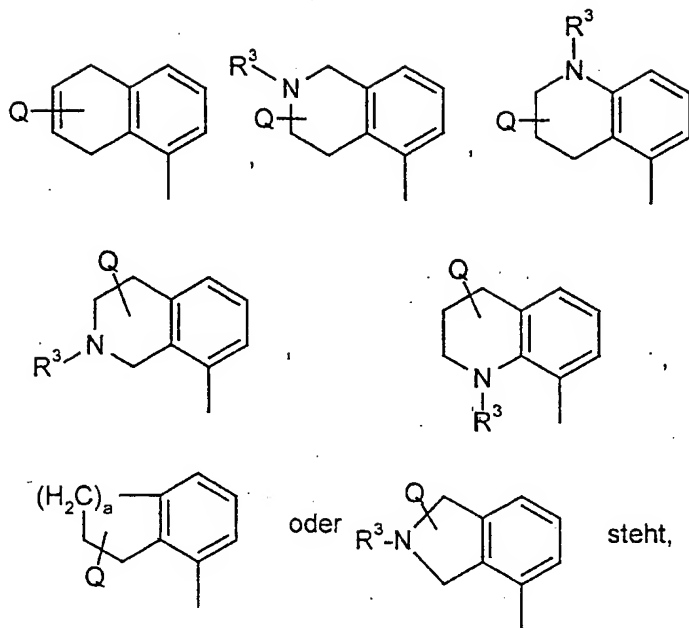
5



in welcher

10

 $R^1$  für einen Rest der Formel



worin

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

5

$R^3$  Wasserstoff,  $(C_2-C_6)$ -Alkenyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_6)$ -Acyl bedeutet,

und wobei alle oben aufgeführten phenylischen Ringsysteme gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

10

Halogen, Carboxyl, Hydroxy, Phenyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxycarbonyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, das seinerseits durch Halogen,  $(C_1-C_6)$ -Alkylsulfonyloxy, Azid, Amino, Mono $(C_1-C_6)$ -Alkylamino, Di $(C_1-C_6)$ -Alkylamino oder Hydroxy substituiert sein kann,

15

einer Gruppe der Formel  $-(CO)_b-NR^4R^5$ ,



worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

5  $R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl,  $(C_1-C_6)$ -Acyl, cyclo $(C_4-C_7)$ -Acyl, Benzoyl oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono $(C_1-C_6)$ -Alkylamino, Di $(C_1-C_6)$ -Alkylamino substituiert ist, bedeuten,

10

oder

15  $R^4$  und  $R^5$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere weitere(s) Heteroatom(e) aus der Reihe S, O und/oder einen oder mehrere Rest(e) der Formel  $-NR^8$  enthalten kann,

worin

20

$R^8$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_6)$ -Acyl bedeutet,

und

25

einer Gruppe der Formel  $-NR^6-SO_2-R^7$

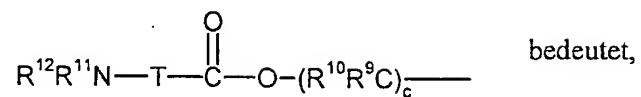
worin

30

$R^6$  Wasserstoff, Phenyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_6)$ -Acyl bedeutet,

$R^7$  Phenyl oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet,

Q einen Rest der Formel



5 worin

c eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

10  $R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeuten,

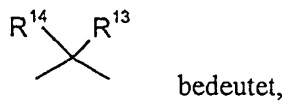
T einen Rest der Formel  $-(CH_2)_d-$  bedeutet,

15 worin

d eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 bedeutet,

oder

20 T einen Teil eines Aminosäurerestes der Formel



25 worin

$R^{13}$  und  $R^{14}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

oder

$R^{13}$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet

5 und

$R^{14}$  ( $C_3$ - $C_8$ )-Cycloalkyl oder ( $C_6$ - $C_{10}$ )-Aryl oder Wasserstoff bedeutet, oder  
( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl bedeutet,

10

wobei das ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl gegebenenfalls durch Methylthio, Hydroxy, Mercapto, Guanidyl oder durch eine Gruppe der Formel  $-NR^{15}R^{16}$  oder  $-NR^{17}-OC-$  substituiert ist,

15

worin

$R^{15}$  und  $R^{16}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl oder Phenyl bedeuten

20

und

$R^{17}$  Hydroxy, Benzyloxy, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkoxy oder die oben aufgeführte Gruppe  $-NR^{15}R^{16}$  bedeutet,

25

oder das ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl gegebenenfalls durch ( $C_3$ - $C_6$ )-Cycloalkyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Halogen oder ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy oder Amino substituiert ist,

30

oder das ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl gegebenenfalls durch Imidazolyl oder Indolyl substituiert ist, worin die entsprechenden -NH-Funktionen

gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder durch eine Aminoschutzgruppe geschützt sind,

5 R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder eine typische Aminoschutzgruppe bedeuten,

oder

10 R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S, O oder einen Rest der Formel -NR<sup>18</sup> enthalten kann,

worin

15

R<sup>18</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylen stehen,

20

D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel -S(O)<sub>e</sub>- oder -N(R<sup>19</sup>)- steht,

worin

25

e eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R<sup>9</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl bedeutet,

30

G für zweifach gebundenes (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit

bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

5 Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, sowie Gruppen der Formeln -CO-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, -NR<sup>22</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>23</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-(CO)<sub>h</sub>-NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup> und -OR<sup>26</sup>,

10 worin

f eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

g und h gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

15

R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

20

R<sup>22</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>6</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R<sup>23</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>7</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

25

R<sup>24</sup> und R<sup>25</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

oder unabhängig voneinander einen Rest der Formel

30

-(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>-NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup> darstellen,

worin

i eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

5

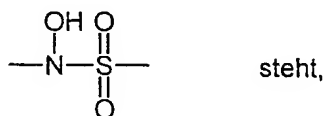
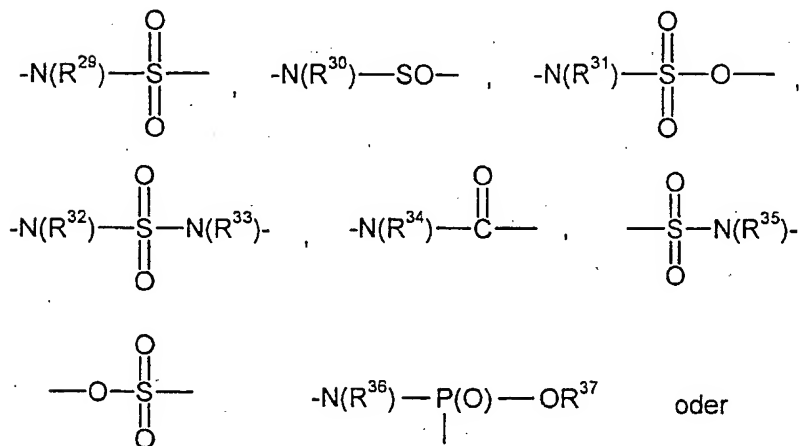
und

$R^{27}$  und  $R^{28}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^4$  und  $R^5$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

10

$R^{26}$  (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl bedeutet,

L für einen Rest der Formel -O-, -NH-,



steht,

15

wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

und worin  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{35}$ ,  $R^{36}$  und  $R^{37}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeuten,

oder

$R^{29}$  einen Rest der Formel  $-SO_2R^2$  bedeutet,

5

$R^2$  für  $(C_6-C_{10})$ -Aryl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituirt sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

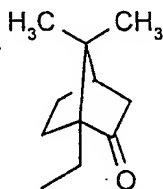
10

Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Amino und  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,

oder

für den Rest der Formel

15



oder Morpholin steht, oder

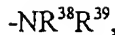
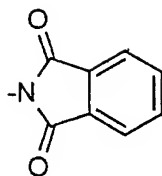
für  $C_3-C_8$ -Cycloalkyl steht, oder

für  $(C_1-C_{12})$ -Alkyl,  $(C_2-C_{12})$ -Alkenyl oder  $(C_2-C_{12})$ -Alkinyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituirt sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

20

Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Azido,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_6)$ -Perfluoralkoxy, partiell fluoriertem  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy, einem Rest der Formel

25



worin

5  $R^{38}$  und  $R^{39}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^4$  und  $R^5$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

10

Halogen, Nitro, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy und einer Gruppe der Formel  $-NR^{40}R^{41}$ ,

worin

15

$R^{40}$  und  $R^{41}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_6)$ -Acyl bedeuten,

20

und einem 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Nitro, Hydroxy,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy und einer Gruppe der Formel  $-NR^{40}R^{41}$ ,

25

worin

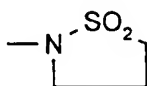
$R^{40}$  und  $R^{41}$  wie oben definiert sind,



oder

L und R<sup>2</sup> gemeinsam für einen Rest der Formel

5



stehen,

und deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

10 2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,

in welcher

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl  
15 bedeuten,

oder

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen  
20 gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres  
Heteroatom aus der Reihe S, O oder einen Rest der Formel -NR<sup>18</sup>  
enthalten kann,

worin

25

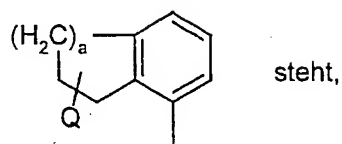
R<sup>18</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,

in welcher

5  $R^1$  für einen Rest der Formel



worin

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

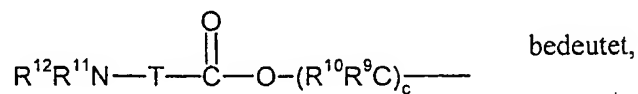
10

und wobei der oben aufgeführte Phenylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

15

Fluor, Chlor, Carboxyl, Hydroxyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_3)$ -Alkoxy-carbonyl oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, das seinerseits durch Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiert sein kann,

Q einen Rest der Formel



20

worin

c eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

25

$R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeuten,

T einen Rest der Formel  $-(CH_2)_d-$  bedeutet,

worin

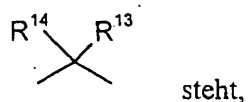
5

d eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

oder

10

T für einen Teil eines Aminosäurerestes der Formel



worin

15

$R^{13}$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet

und

20

$R^{14}$  Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder  
Wasserstoff bedeutet, oder  
( $C_1-C_6$ )-Alkyl bedeutet,

25

wobei das ( $C_1-C_6$ )-Alkyl gegebenenfalls durch Methylthio, Hydroxy,  
Mercapto, Guanidyl oder durch eine Gruppe der Formel  
 $-NR^{15}R^{16}$  oder  $-NR^{17}-OC-$  substituiert ist,

worin

$R^{15}$  und  $R^{16}$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder Phenyl bedeuten

und

5

$R^{17}$  Hydroxy, Benzyloxy,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy oder die oben aufgeführte Gruppe  $-NR^{15}R^{16}$  bedeutet,

10

oder das  $(C_1-C_6)$ -Alkyl gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy oder Amino substituiert ist,

und

15

$R^{11}$  und  $R^{12}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeuten,

oder

20

$R^{11}$  und  $R^{12}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinyl-Piperidinyll oder Piperazinyllring bilden,

25

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für  $(C_1-C_4)$ -Alkylen stehen,

D für ein Sauerstoffatom steht,

30

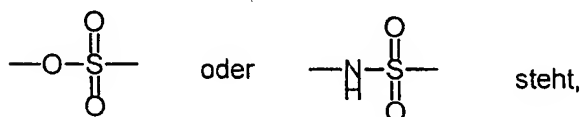
G für zweifach gebundenes Phenyl, Naphthyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen

oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl

5

L für einen Rest der Formel



10

wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

R<sup>2</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl steht, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind die besteht aus:

15

Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Azido, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Perfluoralkoxy oder partiell fluoriertem (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy

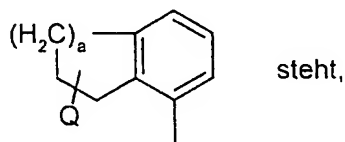
und deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

20

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß Anspruch 1

in welcher

$R^1$  für einen Rest der Formel



25

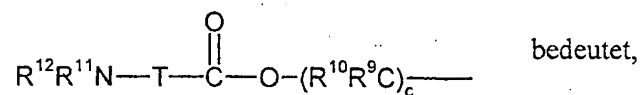
worin

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

und wobei der oben aufgeführte Phenylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Chlor, Fluor, Hydroxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann,

10 Q einen Rest der Formel



worin

15 c eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl bedeuten,

20 T einen Rest der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>- bedeutet,

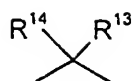
worin

d eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

25

oder

T für einen Teil eines Aminosäurerestes der Formel



steht,

worin

5  $R^{13}$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet

und

10  $R^{14}$  Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Wasserstoff bedeutet, oder  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,

wobei das (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch Methythio, Hydroxy,  
Mercapto, Guanidyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> oder  
-NR<sup>17</sup>-OC- substituiert ist,

15

worin

$R^{15}$  und  $R^{16}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl oder Phenyl  
bedeuten

20

und

$R^{17}$  Hydroxy, Benzyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy oder Amino bedeutet,

25

oder das (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch Cyclopentyl, Cyclohexyl oder  
Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Fluor, Chlor  
oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy oder Amino substituiert ist,

und

$R^{11}$  und  $R^{12}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  $(C_1-C_3)$ -Alkyl bedeuten,

5 oder

$R^{11}$  und  $R^{12}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinyring bilden,

10 A und E für eine Bindung stehen,

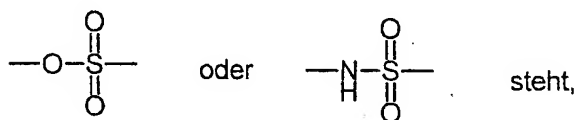
D für ein Sauerstoffatom steht,

15 G für zweifach gebundenes Phenyl steht, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom,  $(C_1-C_3)$ -Alkyl, Hydroxy $(C_1-C_3)$ alkyl oder  $(C_1-C_3)$ -Alkoxy

20

L für einen Rest der Formel



wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

25

$R^2$  für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl steht, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:



Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Trifluormethyl oder Trifluormethyl-substituiertem (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy,

und deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

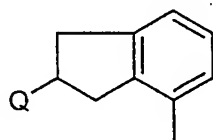
5

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Anspruch 1,

in welcher

10

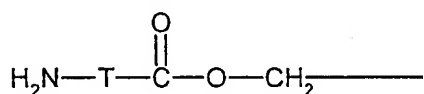
R<sup>I</sup> für einen Rest der Formel



steht,

worin

Q einen Rest der Formel



bedeutet,

15

worin

T einen Rest der Formel -(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>- bedeutet,

20

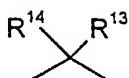
worin

d eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

25

oder

T einen Teil eines Aminosäurerestes der Formel



bedeutet,

worin

5  $R^{13}$  Wasserstoff bedeutet,

und

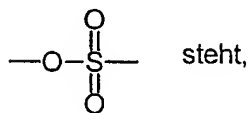
10  $R^{14}$  Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Benzyl oder einen Rest der Formel  
 $-CH_2OH$  bedeutet,

A und E für eine Bindung stehen,

15 D für ein Sauerstoffatom steht,

G für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom  
substituiert ist,

20 L für einen Rest der Formel



steht,

wobei die Anbindung des Restes an G linksbündig erfolgt,

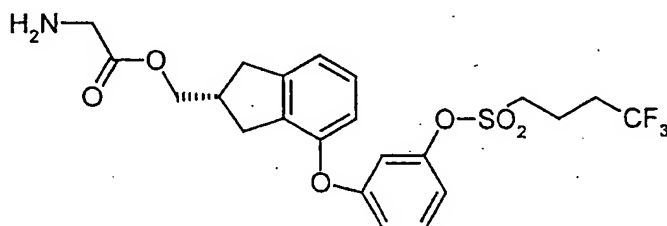
25

$R^2$  für  $(C_1-C_4)$ -Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor oder  
Trifluormethyl substituiert ist,

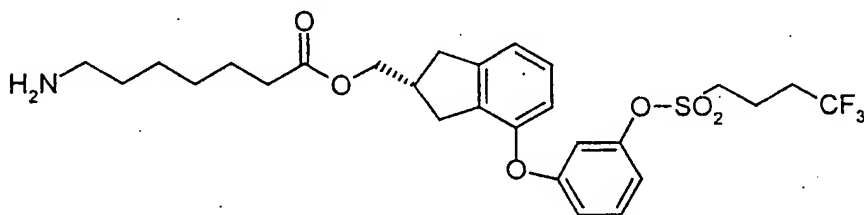
und deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

6. Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe

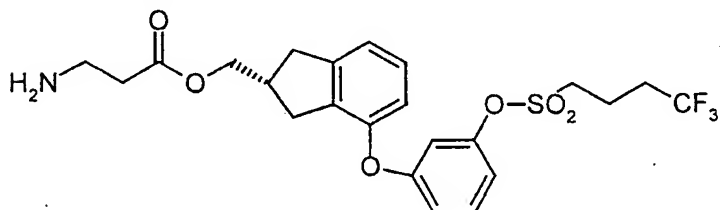
- 5 (R)-4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(2-glycinyloxymethyl-indanyl-4-oxy)-phenylester



- 10 (R)-4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-[2-(7-aminoheptanoyloxymethyl)-indanyl-4-oxy]-phenylester

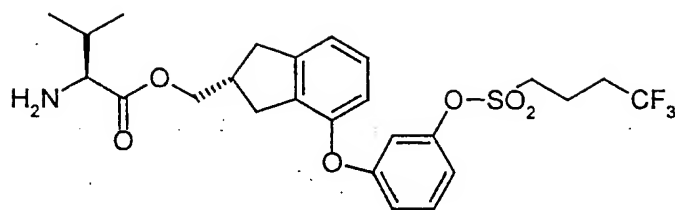


- 15 (R)-4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-[2-(3-aminopropanoyloxymethyl)-indanyl-4-oxy]-phenylester



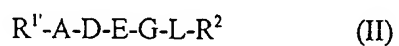
; und

(R)-4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-[2-((S)-valinyloxymethyl)-indanyl-4-oxy]-phenylester



und deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

- 5      7. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der  
allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der  
allgemeinen Formel (II)



10

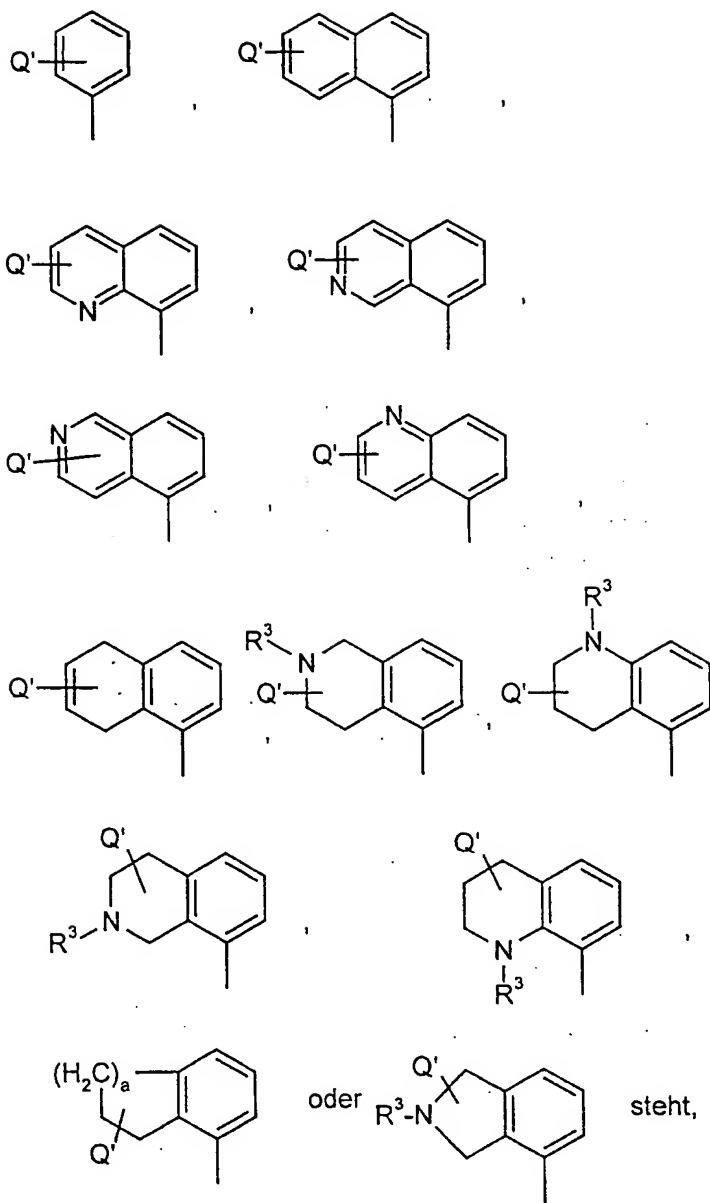
worin

A, D, E, G, L,  $R^2$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  und die oben angegebene Bedeutung haben

15

und

$R^1$  für einen Rest der Formel



worin

5

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

$R^3$  Wasserstoff,  $(C_2-C_6)$ -Alkenyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_6)$ -Acyl bedeutet,

und wobei alle oben aufgeführten phenylischen Ringsysteme gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

5 Halogen, Carboxyl, Hydroxy, Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylsulfonyloxy, Azid, Amino, Mono(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino oder Hydroxy substituiert sein kann, einer Gruppe der Formel -(CO)<sub>b</sub>-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

10

worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

15

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl, cyclo(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Benzoyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino substituiert ist, bedeuten,

20

oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere weitere(s) Heteroatom(e) aus der Reihe S, O und/oder einen oder mehrere Rest(e) der Formel -NR<sup>8</sup> enthalten kann,

25

worin

R<sup>8</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl bedeutet,

30

und

einer Gruppe der Formel  $\text{-NR}^6\text{-SO}_2\text{-R}^7$

worin

5

$\text{R}^6$  Wasserstoff, Phenyl,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$  oder  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Acyl}$  bedeutet,

$\text{R}^7$  Phenyl oder  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$  bedeutet,

10

und

$\text{Q}'$  einen Rest der Formel  $\text{HO-(R}^{10}\text{R}^9\text{C)}_c\text{-}$  bedeutet,

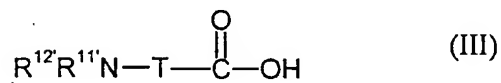
worin

15

$c$ ,  $\text{R}^9$  und  $\text{R}^{10}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

20



in welcher

$\text{R}^{11}$  für Wasserstoff steht

25

und

$\text{R}^{12}$  für eine der oben aufgeführten Aminoschutzgruppen, vorzugsweise für tert. Butyloxycarbonyl steht,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und eines Hilfsstoffes,

5 umsetzt,

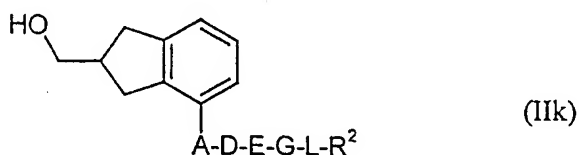
und die Aminoschutzgruppe nach üblichen Methoden abspaltet,

10 und dann gegebenenfalls die Aminogruppe mit einem Aldehyd oder Keton reaktiv alkyliert oder dialkyliert,

oder mit einem Halogenid alkyliert oder dialkyliert,

15 und gegebenenfalls in Abhängigkeit der oben aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden wie beispielsweise einer Alkylierung oder Veresterung Derivatisierungen anschließt.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (IIk)



20

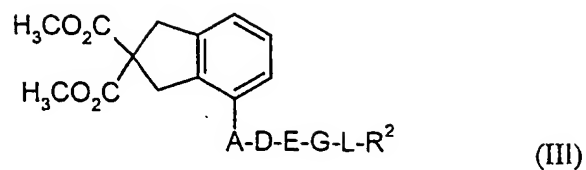
in welcher

A, D, E, G, L und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

25

dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

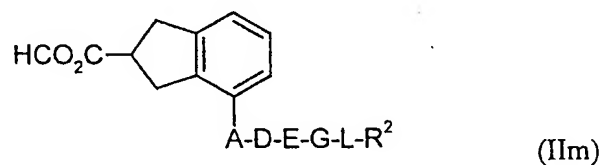




in welcher

5 A, D, E, G, L und R<sub>2</sub> die oben angegebene Bedeutung haben,

durch Einsatz von HBr und Essigsäure in die Verbindungen der allgemeinen Formel (II<sub>m</sub>)



in welcher

A, D, E, G, L und R<sub>2</sub> die oben angegebene Bedeutung haben,

15

überführt,

und in einem letzten Schritt eine Reduktion mit  $\text{BH}_3 \times \text{S}(\text{CH}_3)_2$  in Tetrahydrofuran durchführt,

20

und im Fall der reinen Enantiomeren eine HPLC-Trennung nach üblichen Methoden durchführt.

9. Pharmazeutische Zubereitungen, die als aktiven Bestandteil mindestens eine Verbindung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 in Zusammen-

25

mischung mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten umfaßt.

- 5 10. Verbindungen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung als Medikament in der Behandlung von Menschen und Tieren.
11. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 für die Herstellung eines Medikamentes zur Prävention und/oder Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen.
- 10 12. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 für die Herstellung eines Medikamentes zur Prävention und/oder Behandlung von cerebralen Ischämien und Schädel/Hirn-Trauma.
- 15 13. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 zur Behandlung von Schmerzzuständen, Emesis, Übelkeit, Glaukom, Asthma, Anorexie, Konvulsionen, Rheuma, Sedation und Bewegungsstörungen.
- 20 14. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 zur Behandlung von bakteriellen oder viralen Infektionen, Autoimmunerkrankungen, entzündlicher oder autoimmunologisch bedingter Erkrankungen der Gelenke des Knochen- und Muskelapparates, der inneren und äußeren Organe, des zentralen Nervensystems, der Sinnesorgane und des blutbildenden Systems bei Mensch und Tier.
- 25 15. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 zur Behandlung von Migräne und Spastizität.

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup>:</b>  C07C 309/65, A61K 31/255	<b>A3</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> WO 00/10968  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 2. März 2000 (02.03.00)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP99/05683  <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 6. August 1999 (06.08.99)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 198 37 627.8 19. August 1998 (19.08.98) DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> MITTENDORF, Joachim [DE/DE]; Wildsteig 30a, D-42113 Wuppertal (DE). DRESSEL, Jürgen [DE/DE]; Tuchstrasse 48, D-42477 Radevormwald (DE). MATZKE, Michael [DE/DE]; Am Jagdhaus 112, D-42113 Wuppertal (DE). KELDENICH, Jörg [DE/DE]; Damaschkeweg 49, D-42113 Wuppertal (DE). MAULER, Frank [DE/DE]; Stargardestrasse 8, D-51491 Overath (DE). DE VRY, Jean-Marie, Victor [BE/DE]; Adelenhof 36, D-51503 Rösrath (DE). FRANZ, Jürgen [DE/DE]; Meesmannstrasse 18, D-58456 Witten (DE). SPREYER, Peter [DE/DE]; Stoffeler Broich 5, D-40225 Düsseldorf (DE). VÖHRINGER, Verena [DE/DE]; Am Hochsitz 17, D-42113 Wuppertal (DE). SCHUMACHER, Joachim [DE/DE]; Fliederstrasse 5,	<b>D-42113 Wuppertal (DE). ROCK, Michael-Harold [GB/DK]; Risbjergvej 28, DK-2650 Hvidovre (DK). HORVATH, Ervin [DE/DE]; Theodor-Storm-Strasse 4, D-51373 Leverkusen (DE). FRIEDL, Arno [DE/DE]; Im Hilgersfeld 53, D-51427 Bergisch Gladbach (DE).</b>  <b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).  <b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>  <b>(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts:</b> 9. November 2000 (09.11.00)	
<b>(54) Title:</b> NOVEL ARYL SULPHONAMIDE AMINO ACID ESTERS AND ANALOGUES  <b>(54) Bezeichnung:</b> NEUE AMINOSÄUREESTER VON ARYLSULFONAMIDEN UND ANALOGA  <b>(57) Abstract</b>  The present invention relates to novel aryl sulphonamide amino acid esters and analogues, methods for the production and use thereof in the prophylaxis and treatment of neurodegenerative diseases, especially in the treatment of apoplexia cerebri, craniocerebral trauma, pain and spasticity.  <b>(57) Zusammenfassung</b>  Die vorliegende Erfindung betrifft neue Aminosäureester von Arylsulfonamiden und Analoga, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Prophylaxe und Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung von Apoplexia Cerebri, Schädel-Hirn-Trauma, Schmerz und Spastizität.		

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshon	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. National Application No.

PCT/EP 99/05683

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07C309/65 A61K31/255

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 91 14674 A (SMITH-KLINE BEECHAM CORP) 3 October 1991 (1991-10-03) claims 1, 10, 18-20, 23-28	1,9-15
A	US 4 243 819 A (C.A. HENRICK ET AL) 6 January 1981 (1981-01-06) column 1, line 9 - column 2, line 44; column 3, lines 54-64	1,7
A	FR 2 735 774 A (SANOFI SA) 27 December 1996 (1996-12-27)	
P,A	WO 98 37061 A (BAYER AG) 27 August 1998 (1998-08-27) examples 186, 267, 268, 273-278, 306	8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 August 2000

Date of mailing of the international search report

24/08/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Amsterdam, L

## ADDITIONAL MATTER

PCT/ISA/210

## Continuation of Box I.2

Patent claims 1-2 relate to an excessively large number of possible compounds. In fact, they comprise so many alternatives, variables and possible permutations that they appear to be drafted too broadly in accordance with PCT Article 6 to an extent such that a meaningful search could be not carried out. For this reason, the search was restricted to those patent claims that could be regarded as being concisely drafted, namely claims 3-6.

The applicant's attention is drawn to the fact that patent claims, or parts of patent claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective whether or not the patent claims are amended following receipt of the International Search Report (PCT Art. 19) or whether or not the applicant files new patent claims during any PCT Chapter II procedure.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/05683

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9114674 A	03-10-1991	AU 660277 B	22-06-1995
		AU 7587591 A	21-10-1991
		CA 2078126 A	28-09-1991
		EP 0522000 A	13-01-1993
		MX 25113 A	01-12-1993
		NZ 237566 A	25-03-1994
		PT 97189 A	31-12-1991
		ZA 9102264 A	29-04-1992
US 4243819 A	06-01-1981	AR 221332 A	30-01-1981
		AU 3425378 A	20-09-1979
		BG 60495 B	31-05-1995
		CA 1147745 A	07-06-1983
		CH 632232 A	30-09-1982
		DE 2812169 A	05-10-1978
		DK 127278 A,B,	22-09-1978
		FR 2405922 A	11-05-1979
		FR 2392959 A	29-12-1978
		GB 1588111 A	15-04-1981
		IE 46787 B	21-09-1983
		IL 54293 A	31-08-1982
		JP 1455485 C	25-08-1988
		JP 53121731 A	24-10-1978
		JP 62003146 B	23-01-1987
		KE 3413 A	13-07-1984
		NL 7803030 A,B,	25-09-1978
		NZ 186688 A	14-11-1980
		US 4411912 A	25-10-1983
FR 2735774 A	27-12-1996	AU 717858 B	06-04-2000
		AU 6363296 A	22-01-1997
		BR 9608640 A	18-05-1999
		CA 2225379 A	09-01-1997
		CN 1192732 A	09-09-1998
		CZ 9704143 A	15-07-1998
		EP 0833818 A	08-04-1998
		WO 9700860 A	09-01-1997
		HU 9900019 A	28-10-1999
		JP 11507937 T	13-07-1999
		NO 975989 A	19-02-1998
		PL 324185 A	11-05-1998
		SK 173597 A	04-11-1998
		US 6013648 A	11-01-2000
WO 9837061 A	27-08-1998	DE 19740785 A	27-08-1998
		AU 6396598 A	09-09-1998
		BG 103646 A	29-02-2000
		CN 1253545 T	17-05-2000
		CZ 9902979 A	15-12-1999
		EP 0966436 A	29-12-1999
		NO 994014 A	12-10-1999
		PL 335194 A	10-04-2000
		ZA 9801419 A	24-08-1998

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/05683

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 C07C309/65 A61K31/255

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 91 14674 A (SMITH-KLINE BEECHAM CORP) 3. Oktober 1991 (1991-10-03) Ansprüche 1, 10, 18-20, 23-28	1,9-15
A	US 4 243 819 A (C.A. HENRICK ET AL) 6. Januar 1981 (1981-01-06) Spalte 1, Zeile 9 - Spalte 2, Zeile 44; Spalte 3, Zeilen 54-64	1,7
A	FR 2 735 774 A (SANOFI SA) 27. Dezember 1996 (1996-12-27)	
P,A	WO 98 37061 A (BAYER AG) 27. August 1998 (1998-08-27) Beispiele 186, 267, 268, 273-278, 306	8

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*A\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. August 2000

Abendedatum des internationalen Recherchenberichts

24/08/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Amsterdam, L



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99 05683

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-2 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen. In der Tat umfassen sie so viele Wahlmöglichkeiten, Veränderliche und mögliche Permutationen daß sie im Sinne von Art. 6 PCT in einem solchen Maße zu weitläufig gefasst erscheinen, als daß sie eine sinnvolle Recherche ermöglichen. Daher wurde die Recherche auf die Patentansprüche gerichtet, die als knapp gefaßt gelten können, nämlich Ansprüche 3-6.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/05683

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9114674 A	03-10-1991	AU 660277 B	22-06-1995
		AU 7587591 A	21-10-1991
		CA 2078126 A	28-09-1991
		EP 0522000 A	13-01-1993
		MX 25113 A	01-12-1993
		NZ 237566 A	25-03-1994
		PT 97189 A	31-12-1991
		ZA 9102264 A	29-04-1992
US 4243819 A	06-01-1981	AR 221332 A	30-01-1981
		AU 3425378 A	20-09-1979
		BG 60495 B	31-05-1995
		CA 1147745 A	07-06-1983
		CH 632232 A	30-09-1982
		DE 2812169 A	05-10-1978
		DK 127278 A, B,	22-09-1978
		FR 2405922 A	11-05-1979
		FR 2392959 A	29-12-1978
		GB 1588111 A	15-04-1981
		IE 46787 B	21-09-1983
		IL 54293 A	31-08-1982
		JP 1455485 C	25-08-1988
		JP 53121731 A	24-10-1978
		JP 62003146 B	23-01-1987
		KE 3413 A	13-07-1984
		NL 7803030 A, B,	25-09-1978
		NZ 186688 A	14-11-1980
		US 4411912 A	25-10-1983
FR 2735774 A	27-12-1996	AU 717858 B	06-04-2000
		AU 6363296 A	22-01-1997
		BR 9608640 A	18-05-1999
		CA 2225379 A	09-01-1997
		CN 1192732 A	09-09-1998
		CZ 9704143 A	15-07-1998
		EP 0833818 A	08-04-1998
		WO 9700860 A	09-01-1997
		HU 9900019 A	28-10-1999
		JP 11507937 T	13-07-1999
		NO 975989 A	19-02-1998
		PL 324185 A	11-05-1998
		SK 173597 A	04-11-1998
		US 6013648 A	11-01-2000
WO 9837061 A	27-08-1998	DE 19740785 A	27-08-1998
		AU 6396598 A	09-09-1998
		BG 103646 A	29-02-2000
		CN 1253545 T	17-05-2000
		CZ 9902979 A	15-12-1999
		EP 0966436 A	29-12-1999
		NO 994014 A	12-10-1999
		PL 335194 A	10-04-2000
		ZA 9801419 A	24-08-1998